



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Mayzent (siponimod)
w ramach programu lekowego**

Leczenie postaci wtórnie postępującej
stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.34.2020

Data ukończenia: 15 października 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	roczny wskaźnik nawrotów
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	Analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsza terapia wspomagająca
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CDP-3	potwierdzona progresja niepełnosprawności utrzymująca się co najmniej 3 miesiące
CDP-6	potwierdzona progresja niepełnosprawności utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DIT	Rozsiane w czasie (<i>ang. Dissemination in Time</i>)
DMT	Terapia modyfikująca chorobę
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EDSS	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego (Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FS	„stan funkcjonalny”
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GPCR	Receptory sprzężone z białkami G
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard ryzyk (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ITT	test chodu na dystansie 25-stóp
IFN	interferon
IgG	immunoglobuliny G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktywny system odpowiedzi
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MAIC	dopasowanie scenariuszy porównań pośrednich
MeSH	system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MD	różnica średnich (mean difference)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	Stwardnienie rozsiane
MSWS	skala sprawności ruchowej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPMS	postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RejSM	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRMS	postaci rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIP	Siponimod
SPMS	Postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
SMC	Scottish Medicines Consortium
S1P	sfingozyno-1-fosforan
T25FW	test chodu na dystansie 25-stóp
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	66
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	71
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	72
14.	Źródła.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

26.08.2020 i 28.08.2020 r.
PLR.4500.436.2020.9.PB
PLR.4500.437.2020.9.PB
PLR.4500.438.2020.9.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - 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
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- █████ zł (Mayzent 0,25 mg, EAN 07613421024598)
 - █████ zł (Mayzent 0,25 mg, EAN 07613421034931)
 - █████ zł (Mayzent 2 mg, EAN 07613421024581)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

████████████████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building, Elm Park, Merrion Road
Dublin 4, Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
02-674, Warszawa, Marynarska 15

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.08.2020, znak PLR.4500.438.2020.9.PB oraz z dnia 28.08.2020, znaki: PLR.4500.437.2020.9.PB, PLR.4500.436.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 28.08.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia 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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.10.2020, znak OT.4331.34.2020.DPM.15. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.10.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby, [REDACTED], Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2020
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby, [REDACTED], Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2020
- Analiza ekonomiczna dla leku Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby, [REDACTED], Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2020
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby, [REDACTED], Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2020
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby, [REDACTED], Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków, 2020
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby, [REDACTED], Aestimo s.c., Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 9 października 2020 r., Kraków, 2020

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	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																										
Kod ATC	L04AA42																										
Substancja czynna	siponimod																										
Wnioskowane wskazanie	leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35)																										
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpoczynać od opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki, które wystarcza na 5 dni. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 mg przyjmowanej raz na dobę w 1. i 2. dniu, a następnie pacjent przyjmuje raz na dobę dawkę 0,5 mg w 3. dniu, dawkę 0,75 mg w 4. dniu i dawkę 1,25 mg w 5. dniu tak, by w 6. dniu osiągnąć przepisana przez lekarza dawkę podtrzymującą siponimodu.</p> <p>Podczas pierwszych 6 dni od rozpoczęcia leczenia zalecaną dawkę dobową należy przyjmować raz na dobę rano, z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p>Schemat stopniowego zwiększania dawki aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zwiększanie dawki</th> <th>Dawka, jaką należy przyjąć</th> <th>Schemat zwiększania dawki</th> <th>Nazwa dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dzień 1.</td> <td>0,25 mg</td> <td>1 x 0,25 mg</td> <td rowspan="5">DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA</td> </tr> <tr> <td>Dzień 2.</td> <td>0,25 mg</td> <td>1 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3.</td> <td>0,50 mg</td> <td>2 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 4.</td> <td>0,75 mg</td> <td>3 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 5.</td> <td>1,25 mg</td> <td>5 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 6.</td> <td>2,00 mg*</td> <td>1 x 2,00 mg*</td> <td>DAWKA PODTRZYMUJĄCA</td> </tr> </tbody> </table> <p>* - u pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg raz na dobę (4 x 0,25 mg). Dodatkowa ekspozycja wynosząca 0,25 mg w dniu 5. nie ma wpływu na bezpieczeństwo pacjenta.</p>			Zwiększanie dawki	Dawka, jaką należy przyjąć	Schemat zwiększania dawki	Nazwa dawki	Dzień 1.	0,25 mg	1 x 0,25 mg	DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA	Dzień 2.	0,25 mg	1 x 0,25 mg	Dzień 3.	0,50 mg	2 x 0,25 mg	Dzień 4.	0,75 mg	3 x 0,25 mg	Dzień 5.	1,25 mg	5 x 0,25 mg	Dzień 6.	2,00 mg*	1 x 2,00 mg*	DAWKA PODTRZYMUJĄCA
Zwiększanie dawki	Dawka, jaką należy przyjąć	Schemat zwiększania dawki	Nazwa dawki																								
Dzień 1.	0,25 mg	1 x 0,25 mg	DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA																								
Dzień 2.	0,25 mg	1 x 0,25 mg																									
Dzień 3.	0,50 mg	2 x 0,25 mg																									
Dzień 4.	0,75 mg	3 x 0,25 mg																									
Dzień 5.	1,25 mg	5 x 0,25 mg																									
Dzień 6.	2,00 mg*	1 x 2,00 mg*	DAWKA PODTRZYMUJĄCA																								
Droga podania	doustna																										
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.																										

Źródło: ChPL Mayzent

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13 stycznia 2020, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Mayzent jest wskazany 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
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Mayzent

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Mayzent nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ [redacted] zł (Mayzent 0,25 mg, EAN 07613421024598) ▪ [redacted] zł (Mayzent 0,25 mg, EAN 07613421034931) ▪ [redacted] zł (Mayzent 2 mg, EAN 07613421024581)
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego „Leczenie siponimodem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10 G35)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

	<p>[Redacted text]</p> <p>7)</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none">• [Redacted text]
Kryteria kontynuacji leczenia w programie	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Siponimod jest wnioskowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie siponimodem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10 G35).

Aktualnie funkcjonują dwa programy lekowe dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w których zdefiniowano kryteria wyłączenia z programu w taki sposób, że pacjenci z objawową, wtórnie postępującą postacią tej choroby nie mają dostępu do opcji terapeutycznych.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności [redacted].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 - Stwardnienie rozsiane

Poniższe cytaty pochodzą z APD Wnioskodawcy rozdział 2

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Statystyczną Chorób i Problemów Zdrowotny ICD-10 stwardnienie rozsiane należy do grupy chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego i oznaczone jest kodem G35.

Wydaje się, że podłoże choroby stanowi proces zapalny i destrukcja włókien nerwowych. Wraz z czasem trwania choroby zdolność do naprawy uszkodzeń osłonki mielinowej zostaje utracona, doprowadzając do ekspozycji aksonu i podatności na uszkodzenia. Obrażenia aksonów uniemożliwiają prawidłowe przekazywanie nerwowe do otaczających neuronów. Komórki nerwowe, dzięki swojej neuroplastyczności, są niekiedy zdolne do przywrócenia prawidłowego funkcjonowania neuronów, jednak wraz z czasem trwania schorzenia dochodzi do postępującej i trwałej utraty funkcji oraz pogłębienia objawów.

Tabela 5 Czynniki ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego

Czynnik	Opis
Genetyczne	Większa zapadalność na MS wśród krewnych. Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby u bliźniąt
Rasa	Najwyższe ryzyko zaobserwowano wśród osób rasy białej, a najniższe wśród Indian Amerykańskich, Azjatów, Lapończyków, Eskimosów oraz ludności rasy czarnej
Płeć	Większa predyspozycja wystąpienia u kobiet
Środowiskowe	Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby w związku z infekcją, paleniem tytoniu oraz poziomem witaminy D3

Charakteryzuje się dwoma klinicznymi manifestacjami: rzutami choroby i postępującą niepełnosprawnością. Na podstawie konstelacji powyższych dwóch cech wyróżnia się podstawowe postaci:

- postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) – cechuje się miejscowym zapaleniem w początkowej fazie choroby, po której dochodzi do progresji neurodegeneracyjnej;
- postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (SPMS, z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis) – wywodzi się z RRMS, narastanie niepełnosprawności w tej postaci doprowadza do niecałkowitej rekonwalescencji pomiędzy rzutami, co daje początek postaci SPMS;
- postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (PPMS, z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis) – neurodegeneracja jest obserwowana od samego początku choroby.

Aktywność choroby jest określana za pomocą rzutów klinicznych lub zmian w MRI. Postać aktywną definiuje się jako występowanie rzutów choroby, ostrych lub podostrych epizodów charakteryzujących się pojawieniem się nowych (lub pogorszeniem występujących wcześniej) zaburzeń neurologicznych z okresami poprawy pomiędzy epizodami. Obecności rzutu nie może towarzyszyć gorączka ani infekcja. W przypadku postępującej postaci stwardnienia rozsianego wskaźnikiem aktywnej choroby jest pojawienie się nowych lub znaczne powiększenie

istniejących zmian obserwowanych w badaniu rezonansu magnetycznego. Niespełnienie powyższych warunków świadczy o występowaniu postaci nieaktywnej. Rzutem choroby nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 pkt w skali EDSS. Konieczne jest wykluczenie współwystępującej gorączki czy infekcji.

Tabela 6. Opis skali EDSS niewydolności ruchowej Kurtzkiego (ang. Expanded Disability Status Scale)

Stopień	Opis
0	Prawidłowe badanie neurologiczne
1	Bez upośledzenia czynności minimalne objawy w jednym punkcie FS
2	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS
3	Umiarkowane upośledzenie w jednym punkcie FS albo łagodne upośledzenie czynności w 3 lub 4 punktach FS; chory w pełni chodzący
4	Chory w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4, zdolny do przejścia 500 metrów bez pomocy lub odpoczynku.
5	Chory zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów, niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności
6	Stosowane okresowe lub jednostronne stałe wspomaganie (laska, kula, podciąg) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku
7	Chory niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą; poruszający się głównie na wózku - przebywa na nim ponad 12 godzin dziennie
8	Chory porusza się jedynie na wózku lub jest nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia; zachowanych wiele czynności samoobsługi zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych
9	Chory leżący bezradny, może porozumiewać się i jeść
10	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

FS – „functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku

Źródło: <https://www.ptsr.org.pl/>

Klasyfikacja

Postaci stwardnienia rozsianego wyróżniane są w zaktualizowanych kryteriach Lublin 2014, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Klasyfikacja stwardnienia rozsianego zgodnie z zaktualizowanymi kryteriami Lublin 2014

Postać	Kryteria
Zespół klinicznie odosobniony (CIS, Clinically Isolated Syndrome)	Pierwsza kliniczna manifestacja choroby prezentująca demielinizację zapalną wskazującą na rozpoznanie MS, ale musi jeszcze spełnić kryteria rozsiania w czasie (DIT)
Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS, Secondary Progressive Multiple Sclerosis)	Początkowo rzutowy przebieg choroby, a następnie postępujące pogorszenie sprawności z lub bez ostrych rzutów choroby.
Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (PPMS, Primary Progressive Multiple Sclerosis)	Postać cechująca się postępującą niepełnosprawnością, bez poprzedzających rzutów choroby
Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRMS, Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)	Postać cechująca się występowaniem rzutów i remisji choroby oraz stabilnego stanu neurologicznego w okresie remisji

DIT - rozsianie w czasie (z ang. Dissemination in Time)

Epidemiologia

Od 2012 roku rozpoczęto w Polsce systematyczną rejestrację pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego w celu stworzenia bazy danych umożliwiającej monitorowanie przebiegu choroby u polskich

pacjentów. Powstały Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM) obejmował początkowo wyłącznie chorych z województwa świętokrzyskiego, a w 2013 roku został przekształcony w rejestr o zasięgu ogólnopolskim. Na podstawie najbardziej aktualnych (lata 2013-2015) danych 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. Oszacowania te są wysoce zgodne z danymi Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ), według których liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat w systemie NFZ, u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne), wynosi ok. 43-45 tys. osób.

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.

Rozpoznanie

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego opiera się głównie o zmiany demielinizacyjne uwidocznione w badaniach obrazowych – MRI, najlepiej w sekwencji T2 i PD jako zwiększenie intensywności sygnału. Zmiany typowe dla stwardnienia rozsianego mogą być obecne w półkulach mózgu, mózdzku i pniu mózgu, a także ciele modzelowatym i rdzeniu kręgowym. W ramach diagnostyki stwardnienia rozsianego przeprowadza się także badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badanie potencjałów wywołanych.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, z ang. Cerebrospinal Fluid) polega na badaniu ogólnym oraz oznaczeniu stężenia immunoglobuliny G (IgG) i albumin w celu określenia indeksu IgG (zwykle $> 0,7$). Ponadto, należy wykazać obecność lub brak prążków oligoklonalnej IgG. W zakresie diagnostyki stwardnienia rozsianego oznaczamy również poziom IgG i obecność prążków oligoklonalnych w surowicy krwi żyłnej. Wykazanie obecności prążków w CSF z równoczesnym brakiem we krwi żyłnej wskazuje na specyficzną dla układu nerwowego reakcję immunologiczną, która jest typowa dla stwardnienia rozsianego (ale nie patognomiczna).

Nie istnieje jeden test umożliwiający rozpoznanie wtórnie postępującej postaci choroby. Diagnoza SPMS jest zazwyczaj stawiana retrospektywnie na podstawie stopniowego pogarszania się stanu sprawności chorego, po początkowo występującej rzutowo-remisyjnej postaci choroby. Przejście postaci RRMS we wtórnie postępującą cechuje się nieodwracalną progresją niesprawności, niezależną od rzutów choroby, jednak pacjenci z tą postacią wciąż często doświadczają nawracających rzutów.

Zaktualizowane kryteria Lublin 2014 uwzględniają główny podział postaci MS na rzutowe i postępujące. Ponadto, zwraca się uwagę na aktywność choroby i progresję niepełnosprawności, które korelują z procesem zapalnym i neurodegeneracyjnym, wpływając na rokowanie i decyzje terapeutyczne. Eksperti definiują aktywność choroby za pomocą klinicznych rzutów choroby i/lub zmian w obrazowaniu MRI (zmiany wzmacniające po gadolinie lub nowe lub powiększające się zmiany T2-zależne). Ocena progresji niepełnosprawności, niezależnie od rzutów choroby, powinna być wykonywana raz w roku. W tym celu sugeruje się użycie skali EDSS ocenianej co 3 lub 6 miesięcy.

Przebieg MS jest zmienny, a nasilenie objawów może fluktuować z dnia na dzień, co nie zawsze świadczy o progresji, zwłaszcza w przypadku sytuacji szczególnych np. w gorączce i zakażeniach, które pogorszą stopień nasilenia objawów, niekoniecznie świadcząc o pogorszeniu i postępie jednostki podstawowej jakim jest stwardnienie rozsiane.

Leczenie

Wybór odpowiedniego leczenia w dużej mierze zależy od postaci stwardnienia rozsianego. U części chorych obserwuje się występowanie pojedynczych rzutów choroby, a u niektórych stwierdza się postępującą progresję niepełnosprawności z równoczesnymi okresowymi rzutami choroby. Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego, której przebieg rozpoczyna się od RRMS i stopniowo doprowadza do stadium stałego pogorszenia sprawności z lub bez nakładających się rzutów choroby. SPMS stanowi najbardziej obszerną grupę pacjentów, ponieważ 90% chorych ostatecznie rozwinię tą formę.

Leczenie postaci postępujących jest bardziej skomplikowane i wymagające niż leczenie postaci rzutowych, ponieważ większość skutecznych technologii modyfikujących przebieg choroby jest dedykowanych dla RRMS. Większość z terapii stosowanych w leczeniu postępujących postaci MS dotyczy stosowania immunosupresji, która wiąże się z poważnymi następstwami (np. zakażenia). Z kolei, korzyści z zastosowania DMT (terapii

modyfikujących przebieg choroby) zostały wykazane głównie dla populacji pacjentów z aktywną chorobą. Pacjenci z nieaktywnym, postępującym MS mają mniejsze szanse na odpowiedź na leczenie immunomodulujące. Wobec powyższego, nie istnieje jeden, ogólnie przyjęty schemat postępowania w przypadku pacjentów z SPMS, a leczenie immunomodulujące powinno być indywidualizowane po uwzględnieniu aktywności choroby i progresji, a także preferencji chorego

Rokowanie

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego cechuje się rzadkim lub całkowitym brakiem występowania rzutów choroby z postępującym upośledzeniem sprawności. Przebieg rozpoczyna się od rzutowo-remisyjnej postaci ze stopniowym pogorszeniem sprawności chorego z lub bez współwystępujących okresowo rzutów choroby.

W przebiegu SPMS obserwuje się również niewielkie remisje objawów oraz fazy stabilne (plateau). W zależności od źródła uważa się, że po około 10-20 latach RRMS u około 50-75% pacjentów ostatecznie przekształca się w postać wtórnie postępującą. Nie wyróżniono jednak jednego specyficznego zdarzenia, które świadczyłoby o przejściu RRMS w SPMS, a rozpoznanie postaci wtórnie postępującej jest zazwyczaj stawiane retrospektywnie po stwierdzeniu narastającej niepełnosprawności niezależnie od rzutów choroby.

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8 Liczebność populacji z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	5 000	500	20% (ok. 1 000 osób)
Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik – Psujek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Okolo 10 000	500 - 600	10 - 15% z grupy SPMS
Dr n.med. Ryszard Nowak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	800-1 000 (5-6% populacji ogólnej z SPMS)	50-70 (ok. 10-15% populacji, której przebieg choroby przeszedł w SPMS)	90
Dr n.med. Sławomir Wawrzyniak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Okolo 10 000	Okolo 1 000	Ok. 25%
Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	1000-1500	300-500	30-40%

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych maksymalna roczna liczebność populacji, która potencjalnie mogłaby spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu mieści się w przedziale między 90 a 1 000 osób.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego SPMS (ang. secondary progressive multiple sclerosis):

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie;

- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) (<https://ptneuro.pl>)
- ECTRIMS/EAN (The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology) (<https://www.ectrims.eu/>), (<https://www.ean.org/>)
- AAN (American Academy of Neurology) (<https://www.aan.com/>)
- NHS (National Health Service Commissioning Board) (<https://www.nhs.uk/>)
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (<https://www.nice.org.uk/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14 października 2020 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 5 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: secondary progresive, multiple sclerosis, siponimod, mayzent.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2016 Polska</p>	<p>Zastosowanie IFNβ_{1b} i IFNβ_{1a} s.c. pomimo niespójnych wyników badań oraz mitoksantronu.</p> <p>Podkreślenie korzyści ze stosowania zinstytucjonalizowana terapii ruchowej i leczenia objawowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spastyczność: baklofen (p.o., początkowo w dawce 10 mg 1–2 razy/dobę, stopniowo zwiększając dawkę zależnie od skuteczności i tolerancji do 50–60 mg/dobę), tyzanidyna (p.o., początkowo w dawce 2 mg 3 razy/dobę, stopniowo zwiększając do maksymalnie 24–32 mg/dobę, w czasie terapii monitorować czynność wątroby, nie podawać chorym z uszkodzeniem wątroby), diazepam (p.o., w dawce 5–10 mg/dobę; ze względu na działania niepożądane oraz wywoływanie uzależnienia tolerancji przydatność diazepam jest ograniczona), klonazepam (p.o., 2–6 mg/dobę, ograniczenia jak w przypadku diazepamu i innych benzodiazepin), toksyna botulinowa (podawana miejscowo i.m. głównie mięśnie przywodzicieli, gdy inne leki okażą się nieskuteczne), kannabinoidy (preparat w postaci aerozolu, zalecany w przypadku braku skuteczności standardowo stosowanej terapii). • spastyczność inwazyjna: baklofen (dokanałowo za pomocą pompy), fenol (dokanałowo u chorych z zaburzeniami czynności zwieraczy i zaburzeniami czucia), przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego, fenolowa lub alkoholowa blokada nerwów obwodowych. • osłabienie mięśni: famprydyna (p.o., w dawce 10 mg co 12 godzin, rano i wieczorem). • drżenie i ataksja: fizjoterapia. • ból przewlekły: karbamazepina (400–1200 mg/d.), gabapentyna (1200–1800 mg/d.), imipramina (25–100 mg/d.), baklofen (10–20 mg/d.). • zaburzenia oddawania moczu: trudność z utrzymaniem moczu spowodowanych nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza: oksybutynina (5 mg 3–4 razy/dobę), tolterodyna (2 mg 2 razy/dobę), solifenacyna (5–10 mg raz/dobę), daryfenacyna (7,5–15 mg raz/dobę), toksyna botulinowa; zatrzymanie moczu spowodowanego zaburzeniem czynności mięśnia wypieracza pęcherza: distygmina (5–10 mg raz/dobę, w leczeniu podtrzymującym 5–10 mg co 2–3 dni), neostygmina (15 mg 3 razy/dobę, poza zarejestrowanymi wskazaniami), ambenonium (5–30 mg 3–4 razy/dobę, poza zarejestrowanymi wskazaniami); upośledzenie czynności zwieracza wewnętrznego pęcherza: terazosyna (1–10 mg/dobę), doksazosyna (1–8 mg/dobę), tamsulosyna (0,4 mg/dobę); nadmierne napięcie mięśnia zwieracza zewnętrznego: baklofen (30–75 mg/dobę), diazepam (2–5 mg 3 razy/dobę), tolperyzon (50 mg 3 razy/dobę, potem 100–150 mg do 5 razy/dobę). Jeżeli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne i dochodzi do zalegania moczu, to u kobiet wskazane jest samodzielne cewnikowanie ki ka razy dziennie,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>a u mężczyzn — wprowadzenie cewnika do pęcherza na stałe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia czynności seksualnych: u kobiet stosowanie maści zawierającej estrogeny lub kremy z lubrykantami.; w leczeniu zaburzeń wzdru wybiórcze inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildenafil, tadalafil lub wardenafil). • zaparcia: zwiększenie spożycia pokarmów bogatych w błonnik, leki zmiękczające stolec i osmotycznie czynne • zaburzenia psychiczne: zależnie od rodzaju zaburzeń, wskazana jest konsultacja psychiatryczna. • zaburzenia nastroju: leki z grupy SSRI - paroksetyna (20–50 mg raz/dobę), sertralina (50–200 mg raz/dobę), fluwoksamina (początkowo w dawce 50 mg raz/dobę, dawka standardowa to 100–200 mg/dobę, uwaga na interakcje z innymi lekami stosowanymi w SM); leki z grupy TCA — w Polsce nie ma zarejestrowanego preparatu dezypraminy (100–200 mg/d.; inhibitory MAO typu A: moklobemid (300–500 mg/dobę). • zaburzenia funkcji poznawczych: trening neuropsychologiczny. • zespół przewlekłego zmęczenia: po wykluczeniu depresji i chorób ogólnoustrojowych (m.in. niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, choroby serca) rozważyć leczenie amantadyną lub modafinilem (zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami), zalecając jednocześnie aktywizację ruchową i psychoterapię. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>ECTRIMS, 2018 Europa</p>	<p>Zastosowanie INFβ-1a (sc) lub INFβ-1b oraz możliwość zastosowania mitoksantronu, kladrybiny i okrelizumabem. W każdym przypadku, przy wyborze odpowiedniej terapii, należy uwzględnić preferencje pacjenta, skuteczność, profil bezpieczeństwa oraz tolerancję danego preparatu.</p> <p>Siła rekomendacji: słaba. Jakość dowodów została podzielona na cztery kategorie w zależności od ryzyka błędu systematycznego. Zalecenia z przypisaną mocą (silną i słabą) zostały sformułowane na podstawie jakości dowodów i stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p>American Academy of Neurology, 2018 USA</p>	<p>Azatiopryna – skuteczność w zmniejszaniu średniej liczby rzutów choroby w ciągu 2 lat w porównaniu z placebo (siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>Kladrybina (sc) – nie wykazano większej skuteczności w redukcji ryzyka w ciągu 1 roku (siła rekomendacji: słaba).</p> <p>Octanu glatirameru, Immunoglobuliny, Cyklofosfamid – nie wykazano większej skuteczności w redukcji progresji niepełnosprawności w porównaniu z placebo w ciągu 2 lat (siła rekomendacji: słaba/bardzo słaba).</p> <p>GSK w wysokich dawkach – w porównaniu do GSK w niskich dawkach nie wykazano większej skuteczności w redukcji ryzyka rzutu choroby oraz poprawy niepełnosprawności w ciągu 2 lat (siła rekomendacji: słaba).</p> <p>GSK dodane do Mitoksantronu – nie wykazano większej skuteczności w zmniejszeniu EDSS w porównaniu do placebo (siła rekomendacji: bardzo słaba).</p> <p>INFβ-1a (im) 1 raz w tyg., 60 µg – skuteczność w zmniejszaniu ryzyka rzutu choroby w ciągu 2 lat w porównaniu do placebo (siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>INFβ-1a (sc) 3 razy w tyg. – skuteczność w zakresie redukcji średniej liczby zaostrzeń w ciągu roku (siła rekomendacji: wysoka), nie wykazano poprawy w redukcji progresji choroby w porównaniu do placebo w ciągu 2 lat (siła rekomendacji: słaba).</p> <p>INFβ-1b s.c. (co drugi dzień) – skuteczność w redukcji ryzyka rzutu choroby w porównaniu z placebo ciągu 3 lat roku (siła rekomendacji: wysoka), ponadto wykazano skuteczność w redukcji ARR w porównaniu z placebo (siła rekomendacji: wysoka), nie wykazano poprawy w redukcji ryzyka progresji niesprawności w ciągu 36 miesięcy w porównaniu do placebo (siła rekomendacji: niska).</p> <p>Mitoksantron – skuteczność w zakresie zmniejszania ryzyka rzutu lub progresji niepełnosprawności w ciągu 2 lat w porównaniu z placebo (siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>Można rozważyć przerwanie terapii DMT u pacjentów, u których nie stwierdza się rzutów choroby (lub aktywnych zmian w MRI, wzmacniających po kontakcie z środkami gadolinowymi) oraz którzy nie byli hospitalizowani przez przynajmniej 2 lata (EDSS ≥ 7 pkt) (poziom C).</p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Poziom A: Wymagany, wysoki poziom ufności, 100 % członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</i> • <i>Poziom B: Powinien, umiarkowany poziom ufności, ≥ 80% do <100% członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</i> • <i>Poziom C: Może, niskie przekonanie, ≥ 50% do <80% członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</i> • <i>Poziom U: Brak rekomendacji, bardzo niskie przekonanie, ≥ 50% do <80% % członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</i> <p>Poziomy dowódów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wysoka: wymaga 2 lub więcej badań klasy I (randomizowane, zamaskowane, kontrolowane badanie</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>kliniczne interwencji ocenianej, w reprezentatywnej populacji; przedstawiono istotne cechy wyjściowe, które są zasadniczo równoważne między leczonymi grupami lub istnieje odpowiednie statystyczne dostosowanie do różnic; w przypadku badań równoważności, które mają wykazać skuteczność jednego lub obu leków, wymagane jest określenie klinicznie znaczących różnic między porównywanymi terapiami)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Umiarkowana: wymaga 1 badania klasy I lub 2 lub więcej badań klasy II (RCT interwencji ocenianej w reprezentatywnej populacji lub prospektywne dopasowane, zamaskowane badanie kohortowe lub z obiektywną oceną wyniku w reprezentatywnej populacji; przedstawiono wszystkie istotne cechy wyjściowe i zasadniczo równoważne w grupach terapeutycznych lub istnieje odpowiednia korekta statystyczna dla różnic)</i> • <i>Niska: wymaga 1 badania klasy II lub 2 lub więcej badań klasy III (wszystkie inne kontrolowane badania, opis głównych zakłócających różnic między grupami leczenia, które mogą wpływać na wynik, obiektywne* lub wykonywane przez osobę, która nie jest członkiem zespołu terapeutycznego)</i> • <i>Bardzo niska: wymaga tylko 1 badanie klasy III lub 1 lub więcej badań klasy IV (badania, które nie obejmowały pacjentów z chorobą, nie obejmowały pacjentów otrzymujących różne interwencje, miały nieokreślone lub nieakceptowane interwencje lub pomiary wyników, lub nie miały przedstawionych miar skuteczności, precyzji statystycznej lub wymierny)</i> <p><i>*Obiektywny pomiar wyniku: miernik wyniku, na który prawdopodobnie nie mają wpływu oczekiwania lub uprzedzenia obserwatora (pacjenta, lekarza prowadzącego, badacza) (np. Badania krwi, administracyjne dane dotyczące wyników).</i></p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence, 2020, UK</p>	<p>Rekomendowanym produktem leczniczym w leczeniu rzutowo-postępującej postaci MS w jest peginterferon beta-1a. Istnieją dowody z badań klinicznych wskazujące, że lek spowalnia postęp choroby i zmniejsza częstość nawrotów w porównaniu z placebo. Istnieje również porównanie pośrednie sugerujące, że nie ma różnic w skuteczności przy porównywaniu peginterferonu beta-1a z jego głównymi komparatorami, czyli innymi interferonami beta i octanem glatirameru. Peginterferon beta-1a wymaga rzadszych wstrzyknięć niż inne interferony beta, więc poprawia wybór dla osób z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

INF- interferon, SSRI - selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, GSK – glikokortykosteroidy, EDSS – Rozszerzona Skala Niepełnosprawności, DMT – leki modyfikujące przebieg choroby

W przypadku chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego leczenie jest bardzo ograniczone a korzyści terapeutyczne w wielu przypadkach są wątpliwe. Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują w terapii przede wszystkim stosowanie **INFβ-1a** lub **IFNβ-1b**, a także **mitoksantronu**. Należy podkreślić, że w żadnych wytycznych nie odnaleziono informacji dotyczących rekomendacji siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Wynika to z faktu, że na czas publikowania poszczególnych zaleceń siponimod nie był jeszcze zarejestrowany w USA ani UE. Ze względu na postęp terapeutyczny stwardnienia rozsianego w przeszukiwaniu krajowych i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej wzięto pod uwagę rekomendacje sprzed ostatnich 3 lat.

Polskie wytyczne PTN 2016 wskazują, że wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego powinna zostać poddana leczeniu **IFNβ_{1b}** i **IFNβ_{1a} s.c.** oraz **mitoksantronu**. Podkreśla się również korzyści ze stosowania rehabilitacji i leczenia objawowego.

W dokumencie europejskich towarzystwECTRIMS oraz EAN 2018 rekomendowanym sposobem postępowania jest zastosowanie **INFβ-1a (sc)** lub **IFNβ-1b** oraz możliwość zastosowania **mitoksantronu, kladrybiny i okrelizumabem**.

Zgodnie z wytycznymi AAN 2018 należy rozważyć terapię z wykorzystaniem jednego z wymienionych leków: **azatiopryni, IFNβ-1a (im) 1 raz w tyg., 60 μg, IFNβ-1a (sc) 3 razy w tyg., IFNβ-1b s.c. (co drugi dzień), mitoksantronu**. Można rozważyć przerwanie terapii DMT u pacjentów, u których nie stwierdza się rzutów choroby (lub aktywnych zmian w MRI, wzmacniających po kontakcie ze środkami gadolinowymi) oraz którzy nie byli hospitalizowani przez przynajmniej 2 lata (EDSS ≥ 7 pkt).

W leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego wytyczne NICE 2020, że interwencją spowalniającą postęp choroby i zmniejszającą częstość nawrotów w porównaniu z placebo jest **peginterferon beta-1a**, wskazując na brak różnic w skuteczności przy porównywaniu z jego głównymi komparatorami oraz podkreślając, że **peginterferon beta-1a** wymaga rzadszych wstrzyknięć niż inne interferony beta, więc poprawia wybór dla osób z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Wytyczne NHS 2019 odnoszą się do terapii wykorzystaniem **IFNβ-1b**.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 5 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Wzory pism do ekspertów znajdują się wśród załączników do Procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek – KW w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Ryszard Nowak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik – KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda - KW w dziedzinie neurologii
Istotny klinicznie punkt końcowy	<p>Brak rzutów/zaostżeń choroby</p> <p>Zahamowanie progresji niesprawności</p> <p>Wydłużenie czasu do wózka inwalidzkiego</p> <p>Brak aktywności choroby w MRI, opóźnienie postępu zan ku mózgu</p>	<p>Postęp choroby o 2pkt w skali EDSS</p> <p>Przekroczenie 6,5 w skali EDSS</p>	<p>Redukcja progresji niepełnosprawności</p>	<p>Progresja niesprawności</p>	<p>Brak rzutów choroby</p>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<p>Lepsza sprawność chodu, dłuższy dystans możliwy do pokonania</p> <p>Mniejsze zmęczenie</p> <p>Ustąpienie/zmniejszenie innych objawów neurologicznych</p> <p>Mniejsze problemy z pamięcią, koncentracją, wysławianiem się</p>	<p>Brak postępu choroby – utrzymywanie dystansu który chory potrafi pokonać</p>	<p>21% po 3 miesiącach, 26% po 6 miesiącach</p>	<p>Problemy z poruszaniem się: początkowo utrata pełnej sprawności, następnie problem z bieganiem, następnie ograniczenie dysansu, potrzeba używania początkowo laski, kuli łokciowej, balkonik. wózek inwalidzki, fotel, łóżko</p> <p>Narastające problemy z funkcjami poznawczymi</p>	<p>Opóźnienie progresji niepełnosprawności o 3-4 lata</p>

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek – KW w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Ryszard Nowak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik – KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak - KW w dziedzinie neurologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Mitoxantron Brak aktywnego leczenia	Mitoxantron	-	Interferon beta 1b Mitoxantron	Mitoxantron Interferon beta 1b
Odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie	Mitoxantron – 20% Brak aktywnego leczenia – 80 %	80%	-	Interferon beta 1b – prawdopodobnie blisko „0” Mitoxantron – pojedyncze przypadki	Mitoxantron – 10% Interferon beta 1b – 0%
Odsetek pacjentów stosujących technologie opcjonalne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Mitoxantron – 5-10% Brak aktywnego leczenia – 20 %	40%	-	Interferon beta 1b – 5%	-
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Brak aktywnego leczenia	Mitoxantron	-	Mitoxantron	KI
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	-	-	-	-	-
Uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	Do leczenia bardzo aktywnej postaci, stosowanie krótkotrwale ze względu na objawy uboczne (Chpl)	Mitoxantron jest skutecznym, zarejestrowanym lekiem w leczeniu SPSM, potencjalnie poważne objawy niepożądane, ograniczenie stosowania w czasie	-	Interferon beta 1b: Uważam, że głównym ograniczeniem zastosowania omawianego leku są: 1. część pacjentów już była leczona w trakcie programu lekowego 2. niejednoznacznie wyniki badania rejestracyjnego 3. potencjalnie dla chorych , którzy przejdą	Hartung HP, et al., Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek – KW w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Ryszard Nowak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik – KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda - KW w dziedzinie neurologii
				<p>w SP, u których rozpoczęto leczenie innym lekiem, niż interferon beta b</p> <p>Mitoxantron: Lek dostępny tylko w wybranych ośrodkach, obarczony działaniami niepożądanymi i dawką życiową</p>	<p>Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis.</p> <p>Euro pean Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS.</p> <p>i •inno Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology. 2004 Nov 23;63(10):1788-95.</p>
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu</p>	<p>Aktualnie w leczeniu SPMS jest stosowane leczenie immunosupresyjne mitoksantronem.</p> <p>Mitoksantron jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia. Maksymalna skumulowana</p>	<p>Ograniczenie stosowania w czasie - dawka życiowa 140mg/m² (czyli około 24 miesiące)</p> <p>Występowanie poważnych objawów niepożądanych: kardiomiopatia przerostowa, ostra białaczka szpikowa</p>	<p>Obecnie nie ma żadnych możliwości terapii postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego. Stosowane jedynie leczenie objawowe i rehabilitacja; u pojedynczych chorych z agresywną postacią choroby stosowany jest mitoksantron, mimo ryzyka wystąpienia nowotworu i kardiotoxyczności</p>	<p>Brak refundacji i skuteczność</p>	<p>Powyżej opisane leki nie są refundowane w ramach programu finansowanego przez NFZ w programie lekowym. Lek mitoksantron stosowany jest u osób z dużą aktywnością choroby przy szybko pogarszającym się stanie pacjentów. Obarczony jest licznymi działaniami niepożądanymi w postaci kardiotoxyczności, oraz ryzykiem rozwoju nowotworów. Stosowana jest dawka życiowa w przeliczeniu</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek – KW w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Ryszard Nowak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik – KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda - KW w dziedzinie neurologii
	dawka życiowa nie powinna być większa niż 72 mg/m ² powierzchni ciała co ogranicza czas leczenia do 1,5 – 2 lat. Leczenie można wdrożyć po ocenie korzyści i ryzyka. Istnieje możliwość poważnych objawów ubocznych – uszkodzenie mięśnia sercowego, białaczka szpikowa				na powierzchni ciała pacjenta w celu zmniejszenia tego ryzyka. Lek interferon beta 1 b ma rejestrację w tym w ty wskazaniu na terenie EU ale nie uzyskał takiej rejestracji w USA z powodu niejednoznacznych wyników badań klinicznych- badanie prowadzone w USA zakończyło się wykazaniem braku skuteczności.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia poprawiające sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wprowadzenie leku Mayzent do programu lekowego dedykowanego pacjentom z SPMS	Koordynowana opieka nad chorym na stwardnienie rozsiane (zwrócenie uwagi na rehabilitację, główne stacjonarną- chorzy z SPSM mają problemy z poruszaniem się, dostępne oddziały dzienne nie rozwiązują problemu. Osoby które wymagają rehabilitacji mają trudności z codziennym dotarciem do tych oddziałów i zostają w domu)	Wprowadzenie siponimodu, który jest zarejestrowany przez FDA i EMA do programu Lekowego w Polsce Siponimod, jak pokazują badania, wydłuża czas do utraty samodzielnego chodzenia i rozpoczęcia poruszania się za pomocą wózka inwalidzkiego o 4.3 lat	Z racji na koszt terapii, objęcie refundacją (programem lekowym) wnioskowanego leku umożliwi podanie tego leku szerokiemu gronu chorych, którzy będą spełniali kryteria włączenia do leczenia w ramach programu lekowego. W przypadku braku refundacji wnioskowanego leku, tylko nieliczni chorzy będą mogli sobie pozwolić na finansowanie leczenia ze środków własnych	Ważne jest wprowadzenie nowego leku do programu lekowego ze wskazaniem dla chorych wtórnie postępującym SM u których zachowana jest aktywność zapalna. Obecnie jaka populacja pacjentów nie ma opcji terapeutycznej co wiąże się z ryzykiem progresji choroby.
Potencjalne problemy w związku z zastosowaniem ocenianej technologii	Aktualnie nie dostrzegam problemów związanych ze stosowaniem leku Mayzent zgodnie z programem terapeutycznym	Potencjalnie ograniczona skuteczność w grupie z dużym stopniem niepełnosprawności- 6,0 i powyżej w skali EDSS	Obecnie dostępne są badania monitorujące stosowanie leku przez 5 lat. Zaobserwowano brak istotnych różnic w profilu objawów niepożądanych między lekiem aktywnym i placebo. Wyjątek stanowiły nudności i podwyższenie aktywności aminotransferaz.	Będzie to terapia dostępna tylko dla pacjentów z aktywną postacią choroby Przeciwwskazania do stosowania zgodnie z chpl.	Nie ma istotnych zagrożeń. Nowy lek jest modulatorem receptorów S1P w wyższym stopniu selektywności na podtypy receptora 1 i 5. Dotychczas w użyciu była substancja fingolimod, który wykazuje podobne działanie ale o mniejszym poziomie selektywności. Prowadzenie terapii wymaga monitorowania w ramach rutynowych wizyt w poradni- morfoogia krwi, enzymy wątrobowe, oraz akcja serca przy rozpoczynaniu terapii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek – KW w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Ryszard Nowak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik – KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak - KW w dziedzinie neurologii
Nadużycia/ niewłaściwe zastosowanie związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę możliwości nadużyć czy niewłaściwego zastosowania leku Mayzent związanych z objęciem tego leku refundacją, jeśli to leczenie będzie prowadzone zgodnie z wytycznymi programu	Zaniżane stopnia niepełnosprawności Kontynuacja leczenia pomimo braku skuteczności		Przy skrupulatnym trzymaniu się wytycznych programu lekowego, nie widzę możliwości nadużyć, ponieważ jest to leczenie dedykowane tyko dla ściśle wybranej grupy chorych. Nie sadzę, żeby ktoś próbował zastosować wnioskowany lek w innym wskazaniu	Ryzyko niewielkie-proponowane zapisy w programie precyzyjnie określają pacjentów kwalif kujących się do leczenia. Chodzi o wykazanie cech aktywności choroby w obrazie klinicznym (rzuty) oraz ogniska w MRI.
Subpopulacje, które będą mogły bardziej skorzystać z zastosowania ocenianej technologii	Pacjenci w początkowej fazie SPMS, u których oprócz progresji, stwierdza się dodatkowo aktywność kliniczną lub w badaniu MRI, mogą bardziej skorzystać z ocenianej technologii	Grupa chorych ze stosunkowo niskim stopniem niepełnosprawności (4-4,5 w skali EDSS) z aktywnością w MRI	Pacjenci z postacią wtórnie postępująca SM i aktywnością rzutową i/lub rezonansową i w tej podgrupie chorych według badania rejestracyjnego zaobserwowano redukcja postępu niepełnosprawności o 31% w perspektywie 3-miesięcznej i o 37% w perspektywie 6- miesięcznej.	Są to pacjenci z wysoką aktywnością radiologiczną choroby, pokazująca aktywność choroby, mam tutaj na myśli aktywność fazy zapalnej	Pacjenci w wczesnym rozpoznaniem WPSM, mniejszym stopniem niepełnosprawności oraz z zachowaną aktywnością zapalna lepiej odpowiadają na leczenie
Subpopulacje, które nie skorzystają z zastosowania ocenianej technologii	Ze stosowania ocenianej technologii nie skorzystają pacjenci z zaawansowaną niesprawnością (EDSS>8.0)	Chorzy z brakiem aktywności w badaniu MRI, z stopniem niepełnosprawności 6,5 i większym w skali EDSS	Osoby poniżej 18 roku życia Pacjenci homozygotyczni w zakresie CYP 2C9*3	W zaawansowanej postaci choroby, EDSS około 7. O, bez widocznej aktywności w badaniu MRI, z wieloletnim czasem trwania choroby W badaniu rejestracyjnym średni czas trwania choroby to 8. 3 lat, a czas fazy SP - 2.5 lat.	Lek wykazał skuteczność również u osób z większym zaawansowaniem choroby ale odpowiedz u tych pacjentów będzie słabsza

3.5. Refundowane technologie medyczne

Brak refundowanych terapii dla populacji wskazanej we wniosku.

Aktualnie funkcjonują dwa programy lekowe dotyczące zbliżonego wskazania tj. leczenia stwardnienia rozsianego: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsza terapia wspomagająca (BSC)	<p>Według treści Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. wśród terapii objętych finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym znajdują się jedynie technologie dedykowane pacjentom z rzutowo-remisyjną lub pierwotnie postępującą postacią choroby (programy lekowe B.29 i B.46; MZ 18/02/2020). Aktualnie w Polsce żaden z leków należących do preparatów modyfikujących przebieg choroby nie jest refundowany we wskazaniu do leczenia wtórnie postępującej postaci choroby. Stwierdzenie SPMS uniemożliwia kwalifikację pacjentów do programów lekowych B.29 i B.46, a przejście choroby w postać wtórnie postępującą w trakcie leczenia DMT stanowi kryterium wyłączenia pacjentów z obu programów (MZ 18/02/2020).</p> <p>Wobec braku alternatywnej opcji terapeutycznej rekomendowanej w tym wskazaniu, która byłaby refundowana w Polsce i stanowiła aktualny standard leczenia, za komparator dla ocenianej interwencji w analizach przyjęto najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, z ang. Best Supportive Care) oraz placebo, dodatkowo stosowane w badaniach RCT celem zaślepienia interwencji.</p>	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa siponimodu (Mayzent) w leczeniu dorosłych chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis), z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli, w wieku od 18 roku życia; wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach McDonalda rozpoznanie aktywnej postaci SPMS definiowanej jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy EDSS od 3,0 do 6,5 punktu udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6,0; 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥6,0 odnotowana w ciągu ostatnich 24 miesięcy 	dopuszczano możliwość włączenia badań klinicznych prowadzonych w szerszej populacji pod warunkiem obecności wyników w docelowej podgrupie pacjentów	brak uwag
Interwencja	siponimod 2 mg w postaci doustnej tabletki raz dziennie	nie zdefiniowano	brak uwag
Komparatory	najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, Best Supportive Care)/placebo	w przypadku badań bez grupy kontrolnej nie wymagano obecności komparatora	brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzona progresja nie sprawności w EDSS utrzymująca się co najmniej 3 lub 6 miesięcy (CDP-3, CDP-6) średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR, annualised relapse rate) czas do wystąpienia rzutu choroby potwierdzone pogorszenie o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW, 25-foot walk test) Ocena chodu w skali MSWS-12 (Multiple Sclerosis Walking Scale) zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 liczba nowych lub 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyczna ocena związku parametrów biochemicznych z efektywnością leczenia 	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • powiększających się ognisk chorobowych w obrazie T2 • liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 (T1 Gd+) • zmiana objętości mózgu (w tym zmiany objętości istoty szarej i wzgórza) • ocena zaburzeń funkcji poznawczych • jakość życia (QoL) • przeżycie całkowite (OS) 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> ○ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, ○ badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, ○ abstrakty lub plakaty bądź prezentacje do doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia • badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeglądy systematyczne, oceniające siponimod stosowany w leczeniu docelowej populacji chorych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy • abstrakty doniesień do badań, które zostały wygłoszone, przedstawione na zjazdach lub konferencjach, innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej • opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny siponimodu 	brak uwag
Inne kryteria	-	-	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase, MEDLINE przez Pubmed. Jako datę wyszukiwania podano 27 kwietnia 2020 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej oraz interwencji ocenianej i komparatorów) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych. Zastrzeżenia budzić może pominięcie haseł ze słownika MeSH/Thesaurus przy niektórych elementach strategii, jednak weryfikacja wykazała brak znaczącego wpływu na liczbę wyników.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, w tym uzupełniono strategię o hasła MeSH/Thesaurus. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 06.10.2020 r. dla badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych i badań dot. skuteczności praktycznej.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikacje, które nie zostały odnalezione przez wnioskodawcę ze względu na publikację po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Odnaleziono protokół przeglądu systematycznego Cochrane Cao 2020, wyniki porównania pośredniego typu MAIC (Samjoo 2020a, Samjoo 2020b) oraz doniesienia konferencyjne, odnoszące się do badania EXPAND (wyniki zostaną przedstawione zbiorczo).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badań z randomizacją, o akronimie EXPAND, którego wyniki 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-znaczej 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 wystąpienia progresji ≥ 7 punktów EDSS).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EXPAND</p> <p>Kappos 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe (292 ośrodki) w 31 krajach - liczba ramion: 2, - randomizacja: 2:1 (SIP:PLC), metoda blokowa (rozmiar bloku: 6), stratyfikacja dla każdego z 31 krajów, prowadzona przez zewnętrzny system interaktywny - zaślepienie: pacjenci i personel badawczy byli maskowani na czas trwania głównej części badania, - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: mediana: 21 miesięcy (zakres 0,2-37,0), - założony okres obserwacji 3, 5, 10 lat - interwencja: <ul style="list-style-type: none"> • Siponimod (SIP) od 1 do 6 dnia dawki od 0,25 mg do 2 mg, ponowne dostosowanie dawki było konieczne, jeśli leczenie zostało przerwane na 4 lub więcej kolejnych dni. • Placebo (PLC) <p>Badany lek i placebo miały identyczne opakowanie, etykietę, harmonogram podawania, wygląd, smak i zapach.</p> <p>Zmniejszenie częstości akcji serca i liczby limfocytów w badaniach biochemicznych to znane efekty farmakologiczne siponimodu, które mogą potencjalnie zdemaskować uczestników badania. Aby utrzymać maskowanie, niezależny lekarz monitorował pacjentów podczas dostosowywania dawki, a podawanie całkowitej liczby leukocytów, neutrofilii i limfocytów było zwykle wstrzymywane przez laboratorium centralne i zgłaszane badaczowi tylko w przypadku zauważalnych nieprawidłowości.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) w wywiadzie, według zmodyfikowanych w 2010 r. kryteriów McDonalda - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS), definiowana przez stałe narastanie niepełnosprawności (przez okres co najmniej 6 miesięcy) w okresach pomiędzy rzutami lub niezależnie od występowania rzutów, potwierdzona przez badacza w pisemnym oświadczeniu - brak udokumentowanego leczenia rzutów lub stosowania kortykosteroidów przez pacjenta w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania - niepełnosprawność umiarkowana do zaawansowanej: 3,0 – 6,5 punktów w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej Kurtzkiego (EDSS) w momencie screeningu - udokumentowana progresja w skali EDSS w ciągu 2 lat poprzedzających badanie (jeżeli < 6, progresja ≥ 1, natomiast jeżeli ≥ 6, zmiana o $\geq 0,5$ punktu); w przypadku braku dostępnych wyników, powinno zostać przedstawione pisemne podsumowanie dowodów na progresję niepełnosprawności w ciągu uprzednich 2 lat oraz retrospektywna ocena EDSS do 2 lat wstecz, przekazana do oceny centralnej - Pisemna zgoda na udział w badaniu, wystawiona co najmniej 6 miesięcy przed jego rozpoczęciem - Wiek: 18-60 lat <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywna choroba przewlekła o podłożu immunologicznym, inna niż stwardnienie rozsiane - leczony lub nieleczony nowotwór złośliwy dowolnego narządu - cukrzyca, infekcje, choroba serca, 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% wyniku testu T25FW • zmiana objętości ognisk T2 <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do 6-miesięcznego CDP • roczny wskaźnik nawrotów (ARR) • czas do pierwszego nawrotu • proporcja czasu wolnego od nawrotów • zmiana w punktacji na skali MSWS • liczba nowych ognisk T2 lub powiększenie obecnych • liczba ognisk T1 • zmiana objętości mózgu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>wątroby, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia psychiczne, neurologiczne, schorzenia układu oddechowego</p> <ul style="list-style-type: none"> – przyjmowanie leków przeciwyrtmicznych, karbamazepin, niedihydropirydynowe blokerów kanałów wapniowych lub glikozydów nasercowych, inhibitorów kanału wapniowego, – przyjmowanie immunoglobulin, fumaranu dimetylu, nataliz-, okreli-, alemtu(zumabu), cyklofosfamidu azatiopryny metotreksatu, rytuksymabu, ofatumumabu, kladrybiny, mitoksantronu, teryflunomidu, induktorów izoenzymu CYP*2C*9, w różnym okresie przed randomizacją – siponimod stosowany kiedykolwiek przed przystąpieniem do badania – fingolimod, w okresie 2 miesięcy przed poddaniem randomizacji (lub leczenie przez okres dłuższy niż 6 miesięcy) – stosowanie eksperymentalnej interwencji w trakcie rekrutacji do badania, lub przed rekrutacją w okresie 30 dni lub w okresie równym 5-krotności okresu półtrwania leku, lub w okresie przewidywanego ustąpienia efektów farmakodynamicznych leku – zależnie od tego, który z tych okresów był dłuższy <p>Liczba pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> – SIP vs PLC (populacja ITT): 1105 vs 546 – SIP vs PLC (populacja mITT oraz ocena bezpieczeństwa): 1099 vs 546 	

SIP – siponimod, PLC – placebo, RRMS – postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego, SPMS – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego, EDSS - rozszerzona skala stanu niepełnosprawności, ITT - populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia, mITT – zmodyfikowana populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia, CDP - potwierdzona progresja niepełnosprawności, ARR - roczny wskaźnik nawrotów, T25FW – test chodu na dystansie 25-stóp¹, MSWS - ocena nasilenia stwardnienia rozsianego

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Przegląd	Metodyka	Włączone badania	Najważniejsze wyniki
<p><i>Dumitrescu 2019</i> konflikt interesów: nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów <u>źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Przeszukane bazy danych: – Medline Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji. Włączano publikacje w języku angielskim. Oceniana interwencja: – siponimod Oceniana populacja: – chorzy na stwardnienie rozsiane Rodzaj badań: – nie określono</p>	<p>Badania włączone do oceny siponimodu w populacji SPMS: – EXPAND (Kappos 2018)</p>	<p>Skuteczność, SIP vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> – CDP-3: 26% vs 32%, HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,95), p=0,013 – CDP-6: HR=0,74 (95% CI: 0,60-0,92), p=0,0058 – inne oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • T25FW: 82% vs 72% <p>Bezpieczeństwo, SIP vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> – AEs związane ze stosowaniem dawki 2 mg SIP dziennie: <ul style="list-style-type: none"> • bradykardia po podaniu pierwszej dawki (4% vs 3%), • nadciśnienie (12% vs 9%), • limfopenia (1% vs 0%), • obrzęk płamki żółtej (2% vs <1%) • drgawki (2% vs <1%) – reaktywacja półpaśca: 2% vs 1%

¹ 1 stopa = 12 cali = 30,48 cm

Przegląd	Metodyka	Włączone badania	Najważniejsze wyniki
			– nie wykazano istotnych różnic dla częstości występowania nowotworów złośliwych wśród pacjentów z grupy SIP
<p><i>Nandoskar 2017</i> <u>konflikt interesów:</u> nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Przeszukane bazy danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Medline – Cochrane <p>Włączano badania na ludziach i badania, które nie zostały wycofane z publikacji od 1988 r.</p> <p>Dodatkowe publikacje, trwające badania kliniczne identyfikowano w sposób niesystematyczny oraz poprzez kontakt ze specjalistami z analizowanej dziedziny.</p> <p>Nie ograniczono ze względu na język publikacji.</p> <p>Oceniana interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> – terapie stosowane w SPMS <p>Oceniana populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> – chorzy na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego <p>Rodzaj badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> – badania RCT w populacji SPMS 	<p>Badania włączone do oceny siponimodu: EXPAND (abstrakty: Kappos 2016 i Kappos 2016a)</p>	<p>Skuteczność, SIP vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> – redukcja CDP-3: 21% – siponimod redukował: ARR, utraty objętości mózgu, obszar zmian w obrazie MRI; – nie poprawiał natomiast wyników T25FW

SIP – siponimod, PLC – placebo, SPMS – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego, CDP-3 - potwierdzona progresja niepełnosprawności utrzymująca się co najmniej 3 miesiące, CDP-6 - potwierdzona progresja niepełnosprawności utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy, ARR - roczny wskaźnik nawrotów, T25FW – test chodu na dystansie 25-stóp, MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym, RCT – randomizowane badanie kliniczne, HR – hazard ryzyka, CI – przedział ufności, AE – zdarzenia niepożądane

Szczegółowy opis wskazanych w tabelach badań znajduje się w rozdziałach: 3 dla włączonych przeglądów systematycznych oraz w rozdziale 5 dla badania pierwotnego AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych została wykonana przez wnioskodawcę z wykorzystaniem narzędzia zaprojektowanego przez Cochrane Collaboration, oceniającego możliwość powstania błędów systematycznych, wynikających z różnych aspektów metodyki badania.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonego badania do przeglądu wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
EXPAND	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne
	randomizacja blokowa (2:1) z 6 blokami, ze stratyfikacją względem kraju	użyto systemu firmy Parexel: losowy przydział do grup leczenia.	użyto podwójnego zaślepienia	badacze nie byli świadomi przypisanych interwencji	przedstawiono przepływ i powody przerwania leczenia	wyniki dla wszystkich punktów końcowych	pacjenci mieli możliwość odśledzenia po wystąpieniu CDP-6

Badanie EXPAND opisano jako próbę kliniczną z randomizacją i uznano, że procedura randomizacji przeprowadzona w ramach badania była wystarczająco wiarygodna – wykonano randomizację blokową w stosunku 2:1, ze stratyfikacją względem kraju (uwzględniono wszystkie 31 krajów). Utajenie randomizacji również było prawidłowe – procedurę wykonano przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT) i cała procedura została wykonana przez zewnętrzną, niezależną firmę Parexel. Ponadto, Wnioskodawca użył systemu, który automatycznie dokonał losowego przypisania numerów do paczek zawierających leki – uznano

więc za niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego związanego z procedurą randomizacji oraz jej utajnieniem.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie zarówno wobec pacjentów, jak i personelu medycznego, i utrzymywano je przy pomocy placebo identycznego do stosowanej interwencji pod względem opakowania, wyglądu etykiety na opakowaniu i sposobu podawania, a także pod względem wyglądu, smaku i zapachu, w związku z czym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego powiązanego z zaślepieniem pacjentów i personelu uznano za niskie. Czynność pracy serca oraz poziom białych krwinek pacjentów były monitorowane przez niezależnych lekarzy, którzy nie byli świadomi przypisanych interwencji, są to typowe zdarzenia niepożądanymi dla siponimodu. Kontrola przez lekarza zajmującego się pacjentami mogłaby spowodować odślepienie oceny wyników i zwiększenie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Dodatkowo, ocena wyników w skali EDSS została przeprowadzona przez przeszkolonych, certyfikowanych badaczy, nieświadomych przypisanych pacjentom interwencji, którzy poza oceną EDSS nie mieli kontaktu z chorymi, co w podsumowaniu pozwoliło ocenić ryzyko wystąpienia błędu odnoszące się do zaślepienia wyników jako niskie.

W badaniu opisano przepływ pacjentów oraz powody dyskontynuacji terapii, uznano więc ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletności wyników za niskie. W badaniu przedstawiono także informacje o wszystkich zakładanych punktach końcowych – co prawda, w przypadku zadeklarowanego przez badaczy punktu oceny pacjentów wolnych od rzutów wyniki nie zostały podane bezpośrednio, jednak autorzy przedstawili wyniki dla oceny czasu do rzutu choroby oraz odsetek pacjentów z rzutami, zatem ryzyko wynikające z selektywnej prezentacji wyników można było uznać za niskie. Opisano jedno dodatkowe ograniczenie, które zostało uwzględnione w protokole badania: pacjenci, niezależnie od przypisanej grupy, mieli możliwość odśledzenia po wystąpieniu CDP-6 i przejścia na terapię ratunkową siponimodem (po co najmniej 6 miesiącach od rozpoczęcia badania). Badacze mieli świadomość, że taki proceder może istotnie zmniejszyć moc statystyczną odnośnie oceny drugorzędowych punktów końcowych. Niemniej jednak, jednoznaczna ocena wpływu tego czynnika na ocenę wyników nie jest możliwa, w związku z czym ryzyko wynikające z innych czynników uznano za niejasne.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2.

Tabela 17. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych

Ocena krytycznych domen	1	2	4	5	7	Ocena końcowa
Dumitrescu 2019	+	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA
Nandoskar 2017	+	-	+	-	-	KRYTYCZNIE NISKA

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Opisano jedno dodatkowe ograniczenie uwzględnione w protokole badania: pacjenci, niezależnie od przypisanej grupy, mieli możliwość odśledzenia po wystąpieniu CDP-6 i ewentualnie mogli podjąć decyzję o przejściu na terapię ratunkową siponimodem. Badacze mieli świadomość, że taki proceder może istotnie zmniejszyć moc statystyczną przy ocenie drugorzędowych punktów końcowych, jednakże jednoznaczna ocena wpływu tego czynnika na ocenę wyników nie jest możliwa.

Jakość obu włączonych przeglądów bez metaanalizy uznano w ocenie Wnioskodawcy za krytycznie niską.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ocenie jakości badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Cochrane oraz omówiono wszystkie kluczowe elementy metodyki badań, ujęte w zastosowanej skali. Oceniono również jakość badań wtórnych, będących przeglądami systematycznymi bez metaanalizy, których metodykę opisano pobieżnie, jakość oceniono zgodnie z domenami skali AMSTAR 2.

Wiarygodność wewnętrzna badania:

- alokacja pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo,
- badanie zostało prawidłowo zaślepienie, zarówno na poziomie pacjentów jak i osób go przeprowadzających, możliwość odśledzenia przez pacjentów z grupy placebo, u których doszło do 6-miesięcznej CDP oraz przejście na siponimod lub inną terapię ratunkową, wydaje się nie wpływać istotnie na jakość badania i ryzyko błędu systematycznego (11% w grupie siponimodu, 17% w grupie placebo), aczkolwiek mogło

to zmniejszać moc badania do wykazania istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych

- rodzaj hipotez badawczych przyjętych w badaniach nie wpływa na wiarygodność wewnętrzną, zastosowano typy najbardziej wiarygodne dla danego typu hipotezy,
- opisano liczebność grup dla interwencji oraz kontroli i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy.

Wiarygodność zewnętrzna badania:

- populacja włączona do badania jest zgodna z populacją wnioskowaną, w której interwencja będzie stosowana, byli to zarówno kobiety jak i mężczyźni (61% kobiet), w przeważającej części w wieku między 41-60 rokiem życia (83%, średnia wieku w grupie 48 lat), ze stwardnieniem zdiagnozowanym około 12 lat przed przystąpieniem do badania, 78% badanych stosowało wcześniej, z zachowaniem odpowiedniej przerwy, terapię modyfikującą przebieg choroby, poza faktem że do programu lekowego mogą być włączani także pacjenci po 60 r.ż.,
- dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami ChPL,
- Autorzy badania EXPAND opublikowali wyniki analiz w podgrupie chorych z aktywną chorobą (doniesienie konferencyjne Gold 2019), zdefiniowaną przez obecność rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzającym badanie, lub wyjściową obecność ≥ 1 zmiany w obrazie T1 Gd+; podgrupa ta obejmuje więc pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego,
- postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej w Polsce.

Wnioskodawca opiera znaczną część wyników na doniesieniach zjazdowych, prezentacjach i abstraktach konferencyjnych, publikacje typu abstrakt konferencyjny mimo indeksowania w bazach informacji medycznej nie są dokumentami stanowiącymi publikację. Abstrakty konferencyjne nie zawsze są poddawane ocenie pod względem weryfikacji danych, prawidłowości obliczeń oraz źródeł informacji, ponieważ proces peer-review nie jest wymagany przy kwalifikacji wystąpień do sesji tematycznych. Przedstawienie wyników zawartych w abstrakcie konferencyjnym powinno stanowić informację dodatkową, uzupełniającą, nie stanowi to jednak dowodu naukowego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją (próbę EXPAND) w którym oceniono skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania siponimodu u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego – niemniej jednak, próba EXPAND była badaniem bardzo dobrej jakości, prowadzonym w układzie podwójnego zaślepienia z kontrolą placebo, przeprowadzonym w stosunkowo licznej populacji (łącznie 1651 pacjentów); zaznaczyć też trzeba, że część wyników próby nie pochodzi z publikacji pełnotekstowej, ale doniesień konferencyjnych (abstraktów czy też posterów i prezentacji do nich);
- 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 (≥ 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 (17%) vs 11% w grupie siponimodu – jako, 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ze względu na wyniki pochodzące z jednej próby klinicznej synteza wyników badań nie została dokonana z uwagi na brak innych danych wejściowych. Analiza zawiera wyniki pochodzące z wielu źródeł informacji, zarówno publikacji wiodącej opisującej badanie EXPAND jak i licznych doniesień zjazdowych i wydarzeń o charakterze kongresu specjalistycznego, opublikowanych jako abstrakt konferencyjny.

Informacje zawarte w doniesieniach dotyczą przeważnie mniejszych analiz dla podgrup oraz różnych subpopulacji badania między innymi pacjentów z aktywną postacią SPMS, które są szczególnie ważne biorąc pod uwagę konstrukcję proponowanego programu lekowego.

Z uwagi na poziom istotności dowodu jakim jest doniesienie konferencyjne, wnioskowanie powinno być w głównej mierze oparte na wynikach zawartych w publikacji pełnotekstowej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Od 5 lutego 2013 r. do 2 czerwca 2015 r. poddano randomizacji 1 651 pacjentów: 1 105 do siponimodu i 546 do 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 1 651 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 interwencyjnej (SIP) pacjenci z postaci RRMS w postać SPMS zostali zdiagnozowani średnio $3,9 \pm 3,6$ roku przed przystąpieniem do badania, 22% badanych nie stosowało wcześniej 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 wyniosła 10 286 mm³ (zakres 23 – 116 664), z kolei dla znormalizowanej objętości mózgu wyniosła 1 421 cm³ (1 136 – 1 723).

Tabela zawierająca wyniki dla punktów końcowych badania EXPAND została przedstawiona poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności (Kappos 2018)

Punkt końcowy	n/N (%)		MD lub RR/HR (95% CI)	p
	SIP	PLC		
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
3-CDP	288/1096 (26%)	173/545 (32%)	HR: 0,79 (0,65; 0,95)	0,013

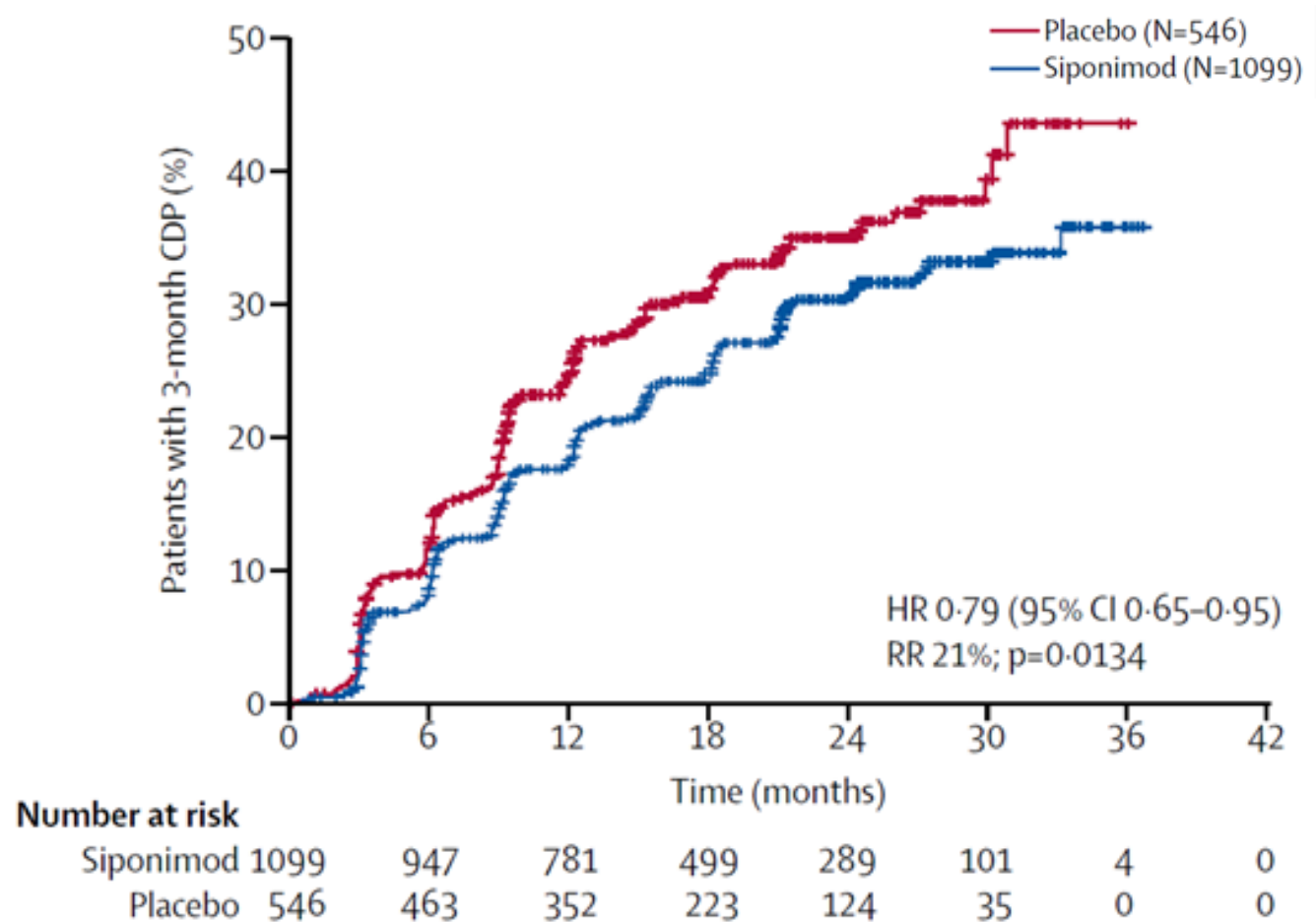
Punkt końcowy	n/N (%)		MD lub RR/HR (95% CI)	p
	SIP	PLC		
Drugorzędowe punkty końcowe				
Pogorszenie T25FW o co najmniej 20% w ciągu 3 miesięcy	432/1087 (40%)	225/543 (41%)	HR 0,94 (0,80; 1,10)	0,44
Zmiana objętości ognisk T2 [mm³]				
Skorygowana średnia po 12 miesiącach	204,9 (72,6 to 337,3)	818,0 (646,8 to 989,3)	-613,1 (-800,2; -426,0)	<0,0001
Skorygowana średnia po 24 miesiącach	162,9 (17,9 to 307,9)	940,4 (749,7 to 1131,1)	-777,5 (-990,6; -564,4)	<0,0001
Całkowita liczba zmian (12 miesiąc)	997	497	-	-
Całkowita liczba zmian (24 miesiąc)	614	299	-	-
Pozostałe punkty końcowe				
6-CDP	218/1096 (20%)	139/545 (26%)	HR 0,74 (0,60; 0,92)	0,0058
ARR	0,07 (0,06; 0,09)	0,16 (0,12; 0,21)	RR 0,45 (0,34; 0,59)	<0,0001
Czas do pierwszego nawrotu	113/1061 (11%)	100/528 (19%)	HR 0,54 (0,41; 0,70)	<0,0001
Zmiana MSWS				
Skorygowana średnia po 12 miesiącach	1,53 (0,20; 2,86)	3,36 (1,58; 5,14)	-1,83 (-3,85; 0,19)	0,076
Skorygowana średnia po 24 miesiącach	4,16 (2,49; 5,82)	5,38 (3,09; 7,67)	-1,23 (-3,89; 1,44)	0,37
Skorygowana średnia pomiędzy wszystkimi wizytami (30 miesiąc)	2,69 (1,46; 3,92)	4,46 (2,82; 6,10)	-1,77 (-3,59; 0,05)	0,057
Całkowita liczba zmian (12 miesiąc)	917	448	-	-
Całkowita liczba zmian (24 miesiąc)	401	194	-	-
Zmiana objętości mózgu względem wartości wyjściowej w badaniu MRI				
Skorygowana średnia po 12 miesiącach	-0,28% (-0,34; -0,23)	-0,46% (-0,52; -0,39)	0,18% (0,10; 0,25)	<0,0001
Skorygowana średnia po 24 miesiącach	-0,71% (-0,78; -0,64)	-0,84% (-0,93; -0,75)	0,13% (0,02; 0,24)	0,020
Skorygowana średnia pomiędzy wizytami	-0,50% (-0,55; -0,44)	-0,65% (-0,72; -0,58)	0,15% (0,07; 0,23)	0,0002
Całkowita liczba zmian (12 miesiąc)	903	439	-	-
Całkowita liczba zmian (24 miesiąc)	470	239	-	-
Łączna liczba zmian po wzmocnieniu gadolinu w obrazie MRI z ważeniem T1 na skan od skanów po punkcie początkowym do miesiąca 24 włącznie (skorygowana średnia)	0,08 (0,07; 0,10)	0,60 (0,47; 0,76)	RR 0,14 (0,10; 0,19)	<0,0001
Pacjenci bez zmian wzmacniających gadolin w obrazie rezonansu magnetycznego T1-zależnego we wszystkich skanach po wizycie początkowej/pacjenci z co najmniej jednym skanem po linii podstawowej	917/1026 (89%)	341/510 (67%)	-	-

Punkt końcowy	n/N (%)		MD lub RR/HR (95% CI)	p
	SIP	PLC		
Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian na obrazach ważonych T2 we wszystkich wizytach (skorygowana średnia)	0,70 (0,58; 0,84)	3,60 (3,03; 4,29)	RR 0,19 (0,16; 0,24)	<0,0001
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	584/1026 (57%)	190/510 (37%)	-	-

SIP – siponimod, PLC – placebo, 3-CDP - potwierdzona progresja niepełnosprawności utrzymująca się co najmniej 3 miesiące, 6-CDP - potwierdzona progresja niepełnosprawności utrzymująca się co najmniej 6 miesięcy; ARR - roczny wskaźnik nawrotów, T25FW – test chodu na dystansie 25-stóp, MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym, HR – hazard ryzyka, RR – ryzyko względne; MD – różnica średnich; CI – przedział ufności

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Ocena czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności w EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale) utrzymującej się przynajmniej 3 miesiące (CDP-3) (z ang. 3-month confirmed disability progression) była pierwszorzędowym punktem końcowym badania EXPAND. 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 takiego zdarzenia w danym punkcie czasowym było o 21% niższe w grupie siponimodu w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej terapię placebo: HR: 0,79 (95%CI: 0,65; 0,95), wynik został potwierdzony przez istotność statystyczną (p=0,013). (Wykres 1)



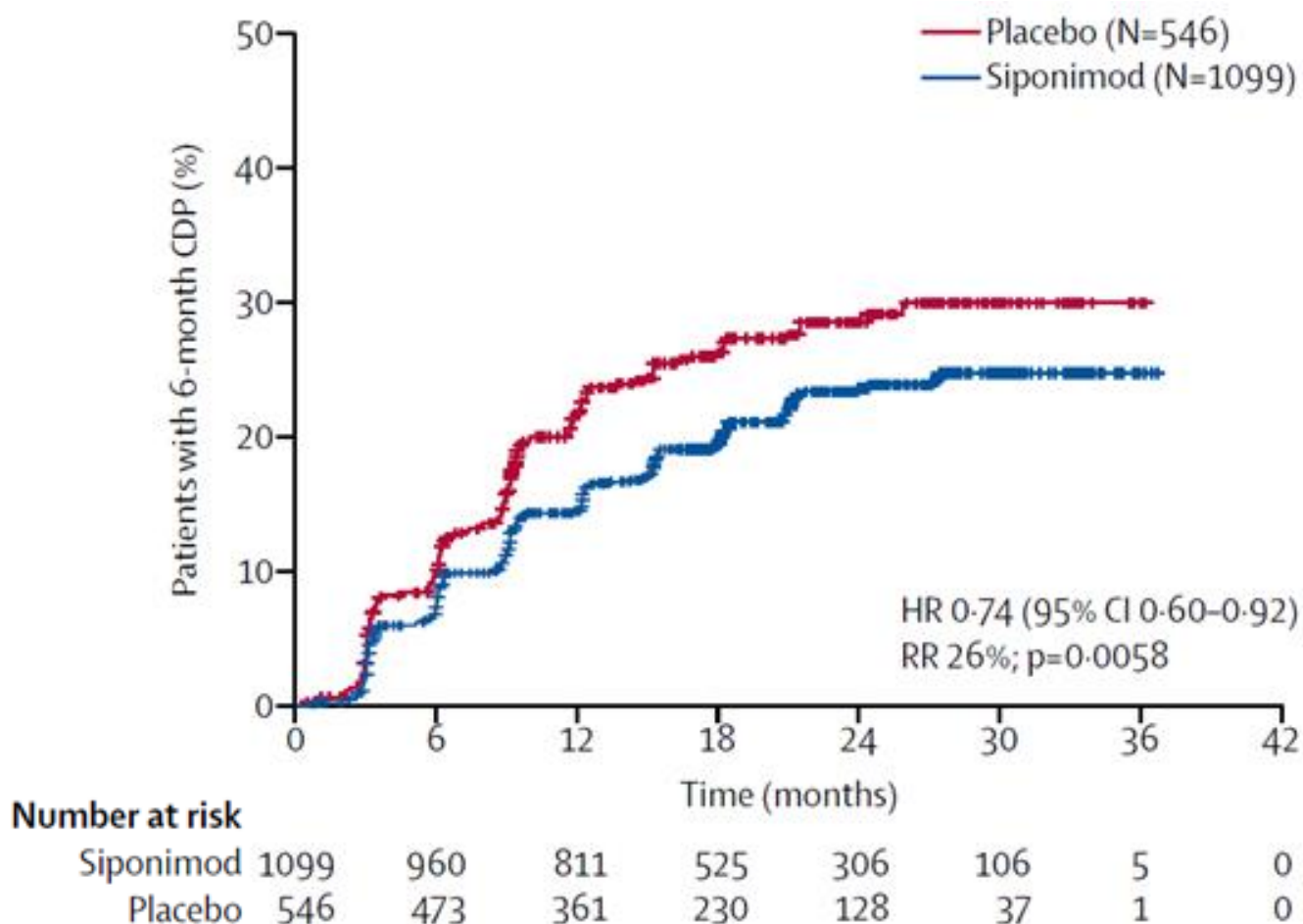
Wykres 1. Czas do 3-miesięcznego CDP (główny punkt końcowy)

Drugorzędowe punkty końcowe

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: wynik pogorszenia w teście T25FW, a także ocena zmian objętości oraz liczby ognisk T2. W populacji ogólnej, odsetek chorych z opisywanym pogorszeniem wyniku testu T25FW był nieco niższy wśród pacjentów leczonych siponimodem, niż wśród chorych otrzymujących placebo, 40% vs 41%. Dla oceny w populacji ogólnej HR: 0,94 (95%CI: 0,80; 1,10), p=0,44 (*interpretacja: zastosowanie siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest pogorszenie w teście T25FW o co najmniej 20%, o 6% w odniesieniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten nie był istotny statystycznie*). W ciągu roku do rozpoczęcia leczenia, przyrost objętości zmian chorobowych w obrazie T2 był dużo niższy u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 204,9 mm³ (95%CI: 72,6; 337,3) vs 818,0 mm³ (95%CI: 646,8; 989,3), a obserwowana różnica była statystycznie istotna: MD: -613,1 mm³ (95%CI: -800,2; -426,0), p < 0,0001. Różnica zwiększyła się w kolejnych miesiącach leczenia – po dwóch latach wyniosła -777,5 mm³ (95%CI: -990,6; -564,4) i była również istotna statystycznie (p<0,0001). Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości zmiany chorobowej w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm³ w grupie siponimodu oraz 879,2 mm³ w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD: -695,3 mm³ (95%CI: -877,3; -513,3), p<0,0001.

Pozostałe punkty końcowe

Wśród pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję, odsetek pacjentów, u których stwierdzono progresję niepełnosprawności w ocenie EDSS utrzymującą się przez przynajmniej 6 miesięcy był niższy, niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo: 20% vs 26%. Ryzyko wystąpienia CDP-6 w danym czasie było niższe o 26% w grupie leczonej siponimodem, w porównaniu do grupy kontrolnej, różnice te były statystycznie istotne: HR: 0,74 (95%CI: 0,60; 0,92), p=0,0058.



Wykres 2. Czas do 6-miesięcznego CDP (pozostały punkt końcowy)

Średnioroczna częstość rzutów choroby była ponad dwukrotnie niższa u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do grupy placebo: 0,07 (95%CI: 0,06; 0,09) vs 0,16 (95%CI: 0,12; 0,21). Stosunek tych częstości wskazywał na 55% zmniejszenie częstości rzutów choroby po wprowadzeniu siponimodu, a obserwowane różnice wobec grupy kontrolnej były znamienne statystycznie: 0,45 (95% CI: 0,34; 0,59), $p < 0,0001$.

Ogółem, nawrotu choroby doświadczyło 11% chorych z grupy interwencji, oraz 19% chorych z grupy kontrolnej. Siponimod zmniejszał ryzyko pojawienia się rzutu choroby o 46% w porównaniu do placebo, a różnice te były znamienne statystycznie: HR: 0,54 (95%CI: 0,41; 0,70), $p < 0,0001$ (*interpretacja: zastosowanie siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego zmniejszało ryzyko wystąpienia zdarzenia jakim jest nawrót choroby rozumiany jako czas do wystąpienia pierwszego rzutu, o 46% w odniesieniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo, biorąc pod uwagę przedział ufności i wartość p, model ten był istotny statystycznie*).

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. W ocenie przeprowadzonej po roku od rozpoczęcia leczenia różnica w wyniku MSWS-12 wobec grupy placebo wyniosła -1,83 pkt. (95%CI: -3,85; 0,19), $p = 0,076$, natomiast po 2 latach -1,23 pkt. (95%CI: -3,89; 1,44), $p = 0,37$. Ogółem, średnia różnica w wyniku oceny MSWS-12 w trakcie wszystkich wizyt (ocena do 30 miesięcy) pomiędzy grupą otrzymującą siponimod oraz grupą otrzymującą placebo nie była istotna statystycznie, wyniosła -1,77 pkt. (95%CI: -3,59; 0,05), $p = 0,057$.

Autorzy badania EXPAND przedstawili informacje odnośnie objętości ognisk chorobowych w obrazie MRI T2. Przedstawiono wyniki oceny zmiany objętości od wartości wyjściowej w 12 i 24 miesiącu, oraz średnią zmianę od wartości wyjściowej w okresie między 12 a 24 miesiącem. W ciągu roku do rozpoczęcia leczenia, przyrost objętości zmian chorobowych w obrazie T2 był znacznie niższy u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 204,9 mm³ (95%CI: 72,6; 337,3) vs 818,0 mm³ (95%CI: 646,8; 989,3), a obserwowana różnica była znamienne statystycznie: MD: -613,1 (95%CI: -800,2; -426,0), $p < 0,0001$. Różnica ta zwiększyła się w kolejnych miesiącach leczenia – po dwóch lata wyniosła -777,5 mm³ (95%CI: -990,6; -564,4) i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości zmiany chorobowej w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm³ w grupie siponimodu oraz 879,2 mm³ w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD: -695,3 mm³ (95%CI: -877,3; -513,3), $p < 0,0001$.

W grupie pacjentów otrzymujących siponimod, średnia liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2 była niższa niż w grupie otrzymującej placebo: 0,70 (95%CI: 0,58; 0,84) vs 3,60 (95%CI: 3,03; 4,29). Wskazywało to na zmniejszenie o około 80% średniej częstości pojawiania się nowych (lub powiększenia istniejących) zmian w obrazie T2 podczas terapii siponimodem, w porównaniu do placebo: 0,19 (95%CI: 0,16; 0,24) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). 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%. Wskaźnik NNT dla tego porównania (obliczenia własne Wnioskodawcy) wyniósł 6 (95%CI: 5; 7), co oznacza, że lecząc 6 chorych siponimodem zamiast podawać im placebo, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek pacjenta bez nowych zmian w obrazie T2, lub bez powiększenia istniejących zmian.

Autorzy przedstawili informacje odnośnie średniej liczby nowych zmian ulegających wzmocnieniu w obrazie MRI po podaniu kontrastu gadolinowego (zmiany T1 Gd+), obliczonej na podstawie liczby zdarzeń odnotowanych wśród pacjentów biorących udział w badaniu odnotowanych do 24 miesiąca obserwacji łącznie. Średnia częstość występowania nowych zmian T1 Gd+ w okresie do 24 miesięcy wyniosła 0,08 (95%CI: 0,07; 0,10) i była znacznie niższa od tej obserwowanej w grupie kontrolnej, która wyniosła 0,60 (95%CI: 0,47; 0,76). Terapia siponimodem zmniejszała więc o około 86% częstość pojawiania się nowych zmian T1 Gd+ w porównaniu do placebo, a obserwowane różnice były znamienne statystycznie: 0,14 (95%CI: 0,10; 0,19), $p < 0,0001$. 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%. Wskaźnik NNT dla tego porównania (obliczenia własne Wnioskodawcy) wyniósł 5 (95% CI: 4; 6), więc lecząc 5 chorych siponimodem zyskamy jeden dodatkowy przypadek pacjenta bez nowych zmian T1 Gd+.

W okresie obserwacji 12 miesięcy obserwowano mniejszy spadek objętości mózgu u pacjentów otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: -0,28% (95%CI: -0,34%; -0,23%) vs -0,46% (95%CI: -0,52%; -0,39%) – różnice te były znamienne statystycznie, MD: 0,18 punktów procentowych (95%CI: 0,10; 0,25), $p < 0,001$. W ciągu następnego roku obserwowano dalsze zmniejszenie objętości mózgu, ale wciąż było ono mniejsze u chorych otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: -0,71% (95%CI: -0,78%; -0,64%) vs -0,84% (95%CI: -0,93%; -0,75%), a różnice wskazywały na istotny, korzystny efekt

siponimodu: 0,13 punktów procentowych (95%CI: 0,02; 0,24), $p=0,020$. W całym okresie obserwacji (ocena do 30. miesiąca) średnia utrata objętości mózgu wyniosła 0,50% u chorych otrzymujących siponimod, i była niższa niż ta obserwowana w grupie placebo, która wyniosła 0,65%. Różnice między grupami były istotne, wskazując niższą utratę objętości mózgu u chorych otrzymujących siponimod: 0,15 punktów procentowych (95%CI: 0,07; 0,23), $p=0,0002$.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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.

W celu oszacowania liczby zdarzeń niepożądanych, chorych obserwowano w trakcie badania oraz dodatkowo przez 30 dni po jego zakończeniu. Ocenę poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono dla głównej, podwójnie zaślepionej części badania oraz dodatkowo dla grupy pacjentów, którzy przeszli na niezaślepioną (open-label) terapię ratunkową siponimodem.

Ocenę kardiologiczną przeprowadzono u wszystkich pacjentów, rozpoczynając od prospektywnie zaplanowanej oceny stanu pacjentów przed rozpoczęciem właściwego badania. Chorych podzielono na 2 grupy: z prawidłowymi czynnościami sercowo-naczyniowymi vs z obecnymi zaburzeniami czynności sercowo-naczyniowych (wymagających dodatkowego monitoringu kardiologicznego). Do drugiej z wymienionych grup przydzielano pacjentów według następujących kryteriów: tętno w trakcie screeningu <55 uderzeń na minutę; zaburzenia przewodzenia serca, takie jak blok lewej odnogi pęczka Hisa lub blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu Mobitz I, stwierdzone podczas screeningu; odstęp PR >200 ms oraz ≤ 230 ms, czas trwania zespołu QRS ≥ 120 ms, wydłużenie odstępu QT wyznaczonego według formuły Friedericia (QTcF) >450 ms i ≤ 470 ms u kobiet, wykryte w trakcie przeprowadzania EKG; przebyta lub obecna choroba serca, taka jak niewydolność serca (I w skali NYHA) lub przebyty zawał serca w okresie powyżej 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania; jakiegokolwiek inny stan chorego, który w ocenie badacza może wywołać zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub inne czynniki wymagające przeprowadzenia dodatkowego monitoringu kardiologicznego pacjenta, jak np. bradykardia.

Przez 3 dni przed rozpoczęciem badania obie grupy oceniano według jednakowych procedur. Monitoring stanu zdrowia pacjentów przeprowadzono w celu ustalenia, czy leczenie siponimodem wpływa na czynności sercowo-naczyniowe badanych. Od pierwszego dnia terapii w grupie chorych z prawidłowymi czynnościami sercowo-naczyniowymi przez 7 dni gromadzono wyniki z pomiarów: 12-odprowadzeniowego EKG, 24-godzinne EKG z użyciem urządzenia mobilnego oraz 24-godzinne badania holterem, a także wyniki oceny parametrów życiowych według ustalonych procedur, natomiast w grupie wymagającej monitoringu kardiologicznego w dniach 1 oraz 7 przeprowadzono dodatkowe pomiary w czasie rzeczywistym 12-odprowadzeniowego EKG oraz oceny parametrów życiowych.

W tabeli poniżej podsumowano ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie badania

Tabela 19. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
	SIP	PLC		
Najczęściej występujące AE				
AEs ogółem	975/1099 (88,7%)	445/546 (81,5%)	1,09 (1,04; 1,14) p=0,0002	0,07 (0,03; 0,11) NNH=14 (10; 29) p=0,0002
Bóle głowy	159/1099 (14,5%)	71/546 (13,0%)	1,11 (0,86; 1,44) p=0,4217	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4130
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	149/1099 (13,6%)	79/546 (14,5%)	0,94 (0,73; 1,21) p=0,6140	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,6177
Zakażenie układu moczowego	133/1099 (12,1%)	80/546 (14,7%)	0,83 (0,64; 1,07) p=0,1457	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,1577
Upadki	128/1099 (11,6%)	59/546 (10,8%)	1,08 (0,81; 1,44) p=0,6135	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,6088

Zdarzenia niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	SIP	PLC	p	p
Nadciśnienie tętnicze	115/1099 (10,5%)	41/546 (7,5%)	1,39 (0,99; 1,96) p=0,0568	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0426
Zmęczenie	100/1099 (9,1%)	51/546 (9,3%)	0,97 (0,71; 1,34) p=0,8730	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,8736
Infekcje górnych dróg oddechowych	91/1099 (8,3%)	41/546 (7,5%)	1,10 (0,77; 1,57) p=0,5885	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,5821
Zawroty głowy	75/1099 (6,8%)	26/546 (4,8%)	1,43 (0,93; 2,21) p=0,1042	0,02 (0,00; 0,04) p=0,0823
Nudności	74/1099 (6,7%)	19/546 (3,5%)	1,93 (1,18; 3,17) p=0,0088	0,03 (0,01; 0,05) NNH=31 (19; 90) p=0,0028
Grypa	73/1099 (6,6%)	40/546 (7,3%)	0,91 (0,63; 1,31) p=0,6054	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6111
Biegunka	70/1099 (6,4%)	23/546 (4,2%)	1,51 (0,95; 2,39) p=0,0780	0,02 (0,00; 0,04) p=0,0567
Bóle pleców	67/1099 (6,1%)	43/546 (7,9%)	0,77 (0,54; 1,12) p=0,1738	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,1909
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	65/1099 (5,9%)	8/546 (1,5%)	4,04 (1,95; 8,35) p=0,0002	0,04 (0,03; 0,06) NNH=23 (17; 37) p < 0,0001
Bóle kończyn	60/1099 (5,5%)	21/546 (3,8%)	1,42 (0,87; 2,31) p=0,1580	0,02 (0,00; 0,04) p=0,1320
Bóle stawów	49/1099 (4,5%)	35/546 (6,4%)	0,70 (0,46; 1,06) p=0,0913	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1094
Depresja	49/1099 (4,5%)	30/546 (5,5%)	0,81 (0,52; 1,26) p=0,3549	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,3706
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
AEs ciężkie ogółem	197/1099 (17,9%)	83/546 (15,2%)	1,18 (0,93; 1,49) p=0,1693	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1567
Zgony	4/1099 (0,4%)	4/546 (0,7%)	0,50 (0,12; 1,98) p=0,3212	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,3659
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	5/1099 (0,5%)	1/546 (0,2%)	2,48 (0,29; 21,21) p=0,4057	0,00 (0,00; 0,01) p=0,3200
Rak podstawnokomórkowy skóry	11/1099 (1,0%)	6/546 (1,1%)	0,91 (0,34; 2,45) p=0,8532	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8554
Wstrząśnienie mózgu	5/1099 (0,5%)	0/546 (0,0%)	5,47 (0,30; 98,74) p=0,2497	0,00 (0,00; 0,01) p=0,0675
Depresja	5/1099 (0,5%)	2/546 (0,4%)	1,24 (0,24; 6,38) p=0,7952	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7874
Zakażenie układu moczowego	13/1099 (1,2%)	6/546 (1,1%)	1,08 (0,41; 2,82) p=0,8807	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8792
Próby samobójcze	4/1099 (0,4%)	3/546 (0,5%)	0,66 (0,15; 2,95) p=0,5888	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6111
Zaburzenia chodu	1/1099 (0,1%)	3/546 (0,5%)	0,17 (0,02; 1,59) p=0,1190	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1637
Rzuty stwardnienia rozsianego	2/1099 (0,2%)	7/546 (1,3%)	0,14 (0,03; 0,68) p=0,0147	-0,01 (-0,02; 0,00) NNH=91 (49; 811) p=0,0273
Niedowład	0/1099 (0,0%)	3/546 (0,5%)	0,07 (0,00; 1,37) p=0,0801	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,1132

Zdarzenia niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
	SIP	PLC		
Powody zakończenia leczenia				
Zakończenie leczenia z powodu AEs - ogółem	84/1099 (7,6%)	28/546 (5,1%)	1,49 (0,98; 2,26) p=0,0596	0,03 (0,00; 0,05) p=0,0422
Zakończenie leczenia z powodu SAEs	36/1099 (3,3%)	13/546 (2,4%)	1,38 (0,74; 2,57) p=0,3177	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,2896
Zakończenie leczenia z powodu AEs niebędących ciężkimi	48/1099 (4,4%)	15/546 (2,7%)	1,59 (0,90; 2,81) p=0,1113	0,02 (0,00; 0,03) p=0,0822
AEs charakterystyczne dla modulatorów receptora S1P				
Zdarzenia, przy których następuje konieczność przeprowadzenia badań diagnostycznych wątroby i oceny objawów (szeroki zakres SMQ)	135/1099 (12,3%)	21/546 (3,8%)	3,19 (2,04; 5,00) p < 0,0001	0,08 (0,06; 0,11) NNH=12 (10; 17) p < 0,0001
Nadciśnienie tętnicze (wąski zakres SMQ)	137/1099 (12,5%)	50/546 (9,2%)	1,36 (1,00; 1,85) p=0,0491	0,03 (0,00; 0,06) NNH=31 (16; 503) p=0,0370
Nadciśnienie tętnicze	115/1099 (10,5%)	41/546 (7,5%)	1,39 (0,99; 1,96) p=0,0568	0,03 (0,00; 0,06) p=0,0426
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	33/1099 (3,0%)	15/546 (2,7%)	1,09 (0,60; 1,99) p=0,7721	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,7686
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (klasyfikacja SOC)	539/1099 (49,0%)	268/546 (49,1%)	1,00 (0,90; 1,11) p=0,9879	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,9879
Zakażenia wywołane przez wirusy Herpes	53/1099 (4,8%)	15/546 (2,7%)	1,76 (1,00; 3,09) p=0,0505	0,02 (0,00; 0,04) p=0,0293
Półpasiec	25/1099 (2,3%)	4/546 (0,7%)	3,11 (1,09; 8,88) p=0,0345	0,02 (0,00; 0,03) NNH=65 (38; 246) p=0,0078
Nowotwory skóry, złośliwe oraz nieokreślone (wąski zakres SMQ)	14/1099 (1,3%)	8/546 (1,5%)	0,87 (0,37; 2,06) p=0,7505	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,7559
Limfocytopenia	9/1099 (0,8%)	0/546 (0,0%)	9,45 (0,55; 162,03) p=0,1214	0,01 (0,00; 0,01) p=0,0077
Obniżony poziom limfocytów	4/1099 (0,4%)	0/546 (0,0%)	4,48 (0,24; 82,98) p=0,3145	0,00 (0,00; 0,01) p=0,1164
Obrzęk obwodowy	50/1099 (4,5%)	13/546 (2,4%)	1,91 (1,05; 3,49) p=0,0349	0,02 (0,00; 0,04) NNH=47 (26; 255) p=0,0167
Obrzęk płamki żółtej	18/1099 (1,6%)	1/546 (0,2%)	8,94 (1,20; 66,81) p=0,0327	0,01 (0,01; 0,02) NNH=69 (44; 161) p=0,0006
Konwulsje (w tym wszystkie typy drgawek; szeroki zakres SMQ)	19/1099 (1,7%)	2/546 (0,4%)	4,72 (1,10; 20,19) p=0,0364	0,01 (0,00; 0,02) NNH=74 (44; 228) p=0,0038
Bradykardia w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia	48/1099 (4,4%)	14/546 (2,6%)	1,70 (0,95; 3,06) p=0,0751	0,02 (0,00; 0,04) p=0,0488

Zdarzenia niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
	SIP	PLC		
Bradykardia (w tym wady i zaburzenia przewodzenia węzła zatokowo-przedsionkowego; szeroki zakres SMQ) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia	29/1099 (2,6%)	2/546 (0,4%)	7,20 (1,73; 30,08) p=0,0068	0,02 (0,01; 0,03) NNH=45 (30; 84) p < 0,0001
Bradykardia zatokowa w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia	14/1099 (1,3%)	1/546 (0,2%)	6,96 (0,92; 52,76) p=0,0606	0,01 (0,00; 0,02) p=0,0046

* - obliczenia dokonane przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

AE – zdarzenie niepożądane, SIP – siponimod, PLC – placebo, RR – ryzyko względne; RD – różnica ryzyka; CI – przedział ufności, NNH – liczba pacjentów poddanych leczeniu, powyżej której wzrasta ryzyko wystąpienia jednego przypadku danego zdarzenia niepożądanego, SMQ – ustandaryzowane terminy MedDRA

Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występowały często. Co najmniej jedno ze zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 975 z 1099 (88,7%) pacjentów z grupy SIP oraz u 445 z 546 (81,5%) pacjentów z grupy PLC. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było nieznacznie wyższe w grupie SIP, a różnice były istotne statystycznie – RR: 1,09 (95%CI: 1,04; 1,14), p=0,0002. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 14 (95%CI: 10; 29), co oznacza, że lecząc 14 chorych siponimodem zamiast podawania placebo, wzrasta ryzyko pojawienia się jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych.

Ogółem, w większości raportowanych zdarzeń pomiędzy grupami (SIP vs PLC) nie wystąpiły różnice istotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności: 74/1099 (6,7%) vs 19/546 (3,5%), RR: 1,93 (95%CI: 1,18; 3,17), p=0,0088, NNH: 31 (95%CI: 19; 90) oraz podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej: 65/1099 (5,9%) vs 8/546 (1,5%), RR: 4,04 (95%CI: 1,95; 8,35), p=0,0002, NNH: 23 (95%CI: 17; 37), przy których różnice wskazujące na zwiększenie ryzyka wystąpienia tych zdarzeń wśród chorych przyjmujących siponimod były statystycznie istotne.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały niezbyt często. 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. Ryzyko ich wystąpienia było nieznacznie wyższe w grupie SIP, jednak różnice nie były istotne statystycznie – RR: 1,18 (95%CI: 0,93; 1,49), p=0,1693. Odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów choroby kwalifikowanych jako ciężkie zdarzenie niepożądane w grupie przyjmującej siponimod w porównaniu do grupy otrzymującej placebo: 2/1 099 (0,2%) vs 7/546 (1,3%), RR: 0,14 (95%CI: 0,03; 0,68), p=0,0147, NNH wyniosło 91 (95%CI: 49; 811). W przypadku pozostałych wymienionych w tabeli zdarzeń różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.

W grupie leczonej siponimodem 84 z 1099 (7,6%) pacjentów przerwało leczenie z powodu AEs, natomiast w grupie otrzymującej placebo było to 28 z 546 (5,1%) pacjentów. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było nieznacznie wyższe w grupie SIP, jednak różnice nie były istotne statystycznie – RR: 1,49 (95%CI: 0,98; 2,26), p=0,0596.

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. Ryzyko ich wystąpienia było wyższe w grupie SIP, jednakże jak powyżej, różnice nie były istotne statystycznie – RR: 1,38 (95%CI: 0,74; 2,57), p=0,3177.

Odnotowano także niewielką liczbę nieciężkich AEs, 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. Ryzyko ich wystąpienia było niewiele wyższe w grupie SIP, lecz różnice nie były statystycznie istotne – RR: 1,59 (95%CI: 0,90; 2,81), p=0,1113.

W obu grupach odnotowano po 4 przypadki zgonów. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu z powodu AEs pomiędzy analizowanymi grupami – RR: 0,50 (95%CI: 0,12; 1,98), p=0,3212.

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 nieznaną.

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: RR: 1,00 (95%CI: 0,90; 1,11), $p=0,9879$. Większość wymienionych w tabeli 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. W przypadku wyróżnionych, ryzyko wystąpienia zdarzeń różniło się znamienne: dla obrzęku płamki żółtej było prawie 9 razy wyższe w grupie pacjentów przyjmujących siponimod w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo, ryzyko wystąpienia bradykardii było 7 razy wyższe po stronie siponimodu, natomiast ryzyko wystąpienia konwulsji u pacjentów z grupy SIP było 5 razy wyższe.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił wyniki z doniesień konferencyjnych odnoszących się do badania EXPAND, analitycy Agencji odnaleźli również inne doniesienia dotyczące badania EXPAND, które zbiorowo przedstawiono skrótowo wraz z kluczowymi wynikami w poniższej tabeli.

Tabela 20. Kluczowe wyniki i charakterystyka doniesień konferencyjnych dotyczących badania EXPAND

Źródło	Definicja podgrupy/problemu	Wyniki	Wniosek
Arnold 2020	poprawa mielinizacji	Siponimod zmniejszył medianę spadku nMTR (współczynnik przenoszenia magnetyzacji) od wartości wyjściowej do M12 i M24 w porównaniu z placebo w tkankach mózgu. Spadek był niższy w przypadku siponimodu przy M24 w tkankach od -55% do -98% ($p<0,05$). W istocie białej siponimod wydawał się całkowicie zapobiegać spadkowi nMTR. Poprawa MTR w uszkodzeniu była korzystniejsza dla siponimodu (-1,321) w porównaniu z placebo (-1,506; różnica 0,185 [0,056; 0,314]; $p = 0,005$).	Siponimod wykazał spójny i znaczący wpływ na spadek MTR w istocie białej i istocie szarej kory w porównaniu z placebo oraz poprawił regenerację MTR w nowo powstałych zmianach. Dane te są zgodne z obserwacjami w modelach przedklinicznych i potwierdzają potencjalny korzystny wpływ siponimodu na remielinizację u pacjentów z SPMS.
Vermersch 2020	zanik istoty szarej	W grupie placebo procentowa zmiana objętości istoty szarej (cGM) od wartości wyjściowej do M24 była podobna we wszystkich podgrupach (od -1,17 do -0,94); podczas gdy w przypadku wzgórza różnił się (-3,56 do -1,31) i był bardziej wyraźny w podgrupach „z aktywnością zmian gadolinowych” (-3,56), „aktywną chorobą” (-2,15), „wiek ≤ 45 lat” (-2,12) oraz „czasu trwania choroby ≤ 15 lat” (-2,09). We wszystkich badanych podgrupach siponimod zmniejszył atrofię cGM w porównaniu z placebo o 48% do 116% ($p<0,01$) i zanik wzgórza o 31% do 68% ($p<0,05$).	Siponimod konsekwentnie spowalniał cGM i zanik wzgórza we wszystkich podgrupach pacjentów z SPMS, w tym z mniej aktywną chorobą i wyższym stopniem niepełnosprawności. Ten wpływ na atrofię GM jest zgodny z korzystnym wpływem siponimodu na długoterminowe wyniki kliniczne

Źródło	Definicja podgrupy/problemu	Wyniki	Wniosek
Kappos 2020	skuteczność długoterminowa	<p>Spośród 1 224 (74% z 1 651 zrandomizowanych) pacjentów rozpoczynających rozszerzenie, 878 (72%) było w trakcie. Pacjenci w CSG w porównaniu z PSG doświadczali mniej zdarzeń 3-CDP ($p=0,0064$) i 6-CDP ($p=0,0048$).</p> <p>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.</p> <p>Spadek CPS na SDMT był opóźniony ($p=0,0014$), a ryzyko 6 mCW zmniejszone o 23% w porównaniu z PSG.</p> <p>ARR zmniejszył się o 52% w CSG w porównaniu z PSG ($p < 0,0001$); efekt był podobny w przypadku nawrotów bez całkowitego wyzdrowienia, wymagających sterydów/hospitalizacji</p>	Korzyści w zakresie niepełnosprawności, 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 2020	postęp niepełnosprawności fizycznej stan funkcji poznawczych	<p>Siponimod znacząco zmniejszył ryzyko 3-CDP o 31% ($p=0,0094$) i 6-CDP o 37% ($p=0,0040$) w porównaniu z placebo u wszystkich aktywnych pacjentów i konsekwentnie w podgrupach pacjentów zmieniających terapię z dowolnej DMT, interferonu w dowolnym momencie lub niedawne stosowanie interferonu ($p < 0,05$ dla wszystkich).</p> <p>Siponimod poprawił szansę na trwałą poprawę CPS o 51% ($p = 0,0070$) i zmniejszył ryzyko trwałego pogorszenia o 28% ($p = 0,0166$) w porównaniu z placebo</p>	U pacjentów z aktywnym SPMS siponimod znacząco opóźnił progresję niesprawności w całej grupie oraz w podgrupach zdefiniowanych wczesniejszym leczeniem i wykazywał istotne korzyści w CPS
Benedict 2019	szybkość przetwarzania poznawczego	<p>Odsetek pacjentów z trwałą poprawą w SDMT był większy w przypadku siponimodu w porównaniu z placebo dla pacjentów z zaburzeniami poznawczymi/bez zaburzeń poznawczych na początku badania, osiągając istotność dla osób bez zaburzeń (współczynnik ryzyka [HR] [95%CI]: 1,49 [1,09, 2,04]; $p=0,0126$), a dla osób z początkowym SDMT \geq/$<$ mediany, osiągając istotność dla osób z początkowym SDMT \geq mediany (1,46 [1,10, 1,95]; $p=0,0094$).</p> <p>Odsetek pacjentów z trwałym pogorszeniem był mniejszy w przypadku siponimodu w porównaniu z placebo dla osób z zaburzeniami funkcji poznawczych lub bez, osiągając istotność dla obu grup (odpowiednio 0,72 [0,53, 0,96]; $p=0,0269$ i 0,76 [0,58, 1,00]; $p=0,0477$), a wśród osób z początkowym SDMT \geq/$<$ mediana, osiągając istotność dla osób z wyjściowym SDMT $<$ mediana (0,65 [0,47; 0,89]; $p=0,0071$).</p>	Siponimod wykazał znaczące korzyści funkcjonalne w oparciu o wyniki SDMT w CPS u pacjentów z SPMS; zarówno dla trwałej poprawy, jak i pogorszenia SDMT

Źródło	Definicja podgrupy/problemu	Wyniki	Wniosek
Cree 2019	postęp niepełnosprawności fizycznej	<p>W przypadku pacjentów bez nawrotu w 1 i 2 lata przed badaniem zmniejszenie ryzyka wyniosło 18% (HR, 0,82 [CI: 0,66; 1,02]) i 13% (0,87 [0,68; 1,11]) dla 3-CDP i 25% (0,75 [0,59; 0,96]) i 18% (0,82 [0,62; 1,08]) odpowiednio dla 6-CDP; dla pacjentów z nawrotem, zmniejszenie ryzyka wyniosło odpowiednio 33%/33% (3-CDP) i 30%/37% (6-CDP).</p> <p>W głównej warstwie szacunkowej siponimod zmniejszył 3-CDP o 14–20% i 6-CDP o 29-33% u pacjentów bez nawrotu w 3 punktach czasowych, co sugeruje, że ci pacjenci osiągnęli duży odsetek efektu w całej populacji.</p> <p>Cenzurujący model Coxa w momencie nawrotu choroby potwierdził korzystne efekty osiągając nominalną istotność statystyczną (6-CDP: HR 0,77 [0,62; 0,96]).</p>	Siponimod zmniejsza ryzyko CDP u pacjentów z SPMS z lub bez nawrotów, co wskazuje, że wpływ na niepełnosprawność jest w dużej mierze niezależny od wpływu na nawroty
Gold 2019	aktywna postać choroby	<p>Analiza ta obejmowała 779 pacjentów z SPMS z aktywną chorobą (siponimod [516], placebo [263]); średni (SD) czas trwania od początku stwardnienia rozsianego wynosił 15,6 (7,99) lat, średni (SD) wyjściowy wynik w EDSS wynosił 5,4 (1,05).</p> <p>Odsetek pacjentów z nawrotem stwardnienia rozsianego w ciągu 2 lat poprzedzających badanie wynosił 76%, a ze zmianami po podaniu Gd+ na początku badania 45%.</p> <p>Siponimod znacząco zmniejszył ryzyko 3-CDP o 31% (HR [95% CI]: 0,69 [0,53; 0,91]; p = 0,0094) i 6-CDP o 37% (HR[95%CI]: 0,63 [0,47; 0,86] , p = 0,0040) w porównaniu z placebo. Ryzyko 6-miesięcznego potwierzonego 4-punktowego pogorszenia SDMT zmniejszyło się o 27% (HR [95% CI]: 0,73 [0,53, 1,01], p = 0,0561); ARR zmniejszył się o 46% (p=0,0005), liczba zmian po Gd+ w T1 o 85% (p<0,0001), a liczba nowych / powiększających się zmian w T2 o 80% (p<0,0001) w porównaniu z placebo.</p> <p>Skorygowana średnia różnica w miesiącach 12 i 24 (siponimod w porównaniu z placebo) w T2LV wynosiła -1 161,5 mm³ (p<0,0001) i 0,128 (p=0,1153) dla PBVC</p>	<p>W głównej analizie siponimod był skuteczny w zmniejszaniu progresji niepełnosprawności w całym spektrum SPMS.</p> <p>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.</p>
Arnold 2019	zanik istoty szarej, niepełnosprawność i funkcje poznawcze	<p>Pacjenci w Q1 (vs Q4) objętości cGM mieli większe ryzyko zarówno dla 6m-CDP (współczynnik ryzyka: 1,52, p = 0,0210), jak i pogorszenia SDMT (1,63, p = 0,0165) i doświadczyli spadku wyniku SDMT (-1,75 vs 1,52 , Δ-3,26, p=0,0002) przy M24.</p> <p>Pacjenci w Q1 (vs Q4) objętości wzgórza doświadczyli spadku wyniku SDMT (-2,65 vs 2,16, Δ-4,81, p<0,0001) i mieli 2-krotnie większe ryzyko pogorszenia SDMT (1,94, p=0,0036). Podobnie, pacjenci w Q1 vs Q4 NBV doświadczyli spadku SDMT (-1,81 vs 1,07, Δ-2,88, p=0,0010) i byli bardziej narażeni na pogorszenie SDMT (1,62, p = 0,0132).</p> <p>Stwierdzono, że interakcja leczenia z kwartylami nie jest istotna w przewidywaniu tych zagrożeń.</p>	<p>W analizie eksploracyjnej atrofia cGM była predykcijnym pogorszeniem zarówno 6-CDP, jak i SDMT, podczas gdy objętość wzgórza i NBV były jedynie predykcją spadku szybkości przetwarzania poznawczego.</p> <p>Wyniki wskazują na różne wzorce klinicznego znaczenia miar atrofii GM jako czynnika powodującego niepełnosprawność fizyczną i poznawczą u pacjentów z SPMS.</p>

Źródło	Definicja podgrupy/problemu	Wyniki	Wniosek
Kappos 2019a	nowy punkt złożony do oceny progresji SPMS	<p>Progresja związana z EDSS i SDMT, oceniana oddzielnie, była dobrze zrównoważona z minimalnym nakładaniem się zdarzeń: 358 pacjentów miało progresję EDSS, z czego 279 (78%) nie miało progresji w SDMT; 287 miało progresję SDMT, z czego 208 (72%) nie miało progresji w EDSS; 79 postępowało zarówno w EDSS, jak i SDMT. W porównaniu z placebo, siponimod zmniejszył ryzyko progresji fizycznej i poznawczej, gdy oceniano go indywidualnie na podstawie zdarzeń EDSS i SDMT oraz w CEP (Tabela 1). Pod koniec badania głównego 62,2% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 52,3% pacjentów otrzymujących placebo pozostawało bez CEP.</p>	<p>CEP umożliwiło ocenę dwóch kluczowych wyników choroby do pomiaru niepełnosprawności, które uzupełniają się, ale w dużej mierze od siebie niezależne. Siponimod wykazał znaczący korzystny wpływ na ten nowy CEP, szczególnie istotny dla pacjentów z SPMS</p>
Kappos 2019b	ocena bezpieczeństwa	<p>W LP zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% chorych, SAE u 20,7%, a zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania badania u 9,6%. IR najczęstszych AE w LP były zgodne z tymi zgłaszanymi po podaniu siponimodu 2 mg w PK: zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zakażenie dróg moczowych (ZUM), upadki i nadciśnienie. IR infekcji wyniosły 43,2 w LP i 48,9 dla siponimodu 2 mg i 53,8 dla PBO w CP.</p> <p>Nie zaobserwowano wzrostu IR zakażeń wirusem opryszczki jamy ustnej, opryszczki zwykłej i ospy wietrznej półpaśca w LP w porównaniu z PK.</p>	<p>Długoterminowa obserwacja leczenia siponimodem 2 mg nie wykazała żadnego wzrostu IRAE lub nowe ustalenia dotyczące bezpieczeństwa w porównaniu z CP.</p>
Vermersch 2019	czas do wystąpienia niepełnosprawności wymagającej wózka inwalidzkiego	<p>W analizie przeżycia, w porównaniu z placebo, mniejszy odsetek pacjentów leczonych siponimodem z wyjściową EDSS 6,5 (19,8% vs 26,1%) uzyskał progresję do EDSS ≥ 7 (36% zmniejszenie ryzyka; HR [95%CI]: 0,64 [0,41; 1,0]; p = 0,0483).</p> <p>W modelu wieloczynnikowym pacjenci leczeni siponimodem mieli 21% redukcję ryzyka (HR[95%CI]: 0,79 [0,63; 1,00]) przejścia z EDSS ≤ 5 na EDSS 5,5-6 oraz 28% redukcję ryzyka (HR[95%CI]: 0,72[0,48; 1,06]) przejścia z EDSS 6,5 do trwałego EDSS ≥ 7. Przy założeniu modelu (stabilny efekt w czasie), w porównaniu z placebo, siponimod wydłużył medianę czasu do EDSS ≥ 7 o 4,3 roku w całej populacji (12,0 lat vs 16,3 lat).</p>	<p>Analizy post hoc sugerują, że siponimod opóźnił czas do uzależnienia od wózka inwalidzkiego, co dodatkowo potwierdza znaczenie kliniczne wpływu siponimodu na opóźnianie progresji niepełnosprawności fizycznej u pacjentów z SPMS.</p>

Źródło	Definicja podgrupy/problemu	Wyniki	Wniosek
Benedict 2018a	szybkość przetwarzania poznawczego	<p>Siponimod zmniejszył ryzyko potwierdzonego pogorszenia o 3 i 4 punkty w SDMT w porównaniu z placebo odpowiednio o 28,6% (p=0,0002) i 21,3% (p=0,0157).</p> <p>44,8%/40,8% pacjentów otrzymujących siponimod w porównaniu z 38,8%/30,2% otrzymujących placebo.</p> <p>Różnica w średniej zmianie od wartości wyjściowej (2,48) faworyzowała siponimod (p = 0,0004). Wyniki międzygrupowe dla PASAT/BVMTR były podobne.</p> <p>W porównaniu z wartością wyjściową, wyniki SDMT poprawiły się po zastosowaniu siponimodu zarówno u pacjentów z rSPMS, jak i nrSPMS; dla PASAT</p>	Siponimod wykazał istotny i klinicznie znaczący pozytywny wpływ na CPS mierzony metodą SDMT u pacjentów z SPMS z nawrotami/bez nawrotów
Benedict 2018b	funkcje poznawcze	<p>Na początku badania średnie wyniki SDMT i PASAT wyniosły 39,09 i 39,10. W M24, wyniki SDMT poprawiły się po podaniu siponimodu w porównaniu z placebo (różnica 2,47 punktu w skorygowanych średnich, p = 0,0004), bez istotnej różnicy w wynikach PASAT lub BVMTR-R.</p> <p>U pacjentów z rSPMS M24-SDMT i M24-PASAT faworyzowały siponimod (różnica: odpowiednio 2,57 [p=0,0151] i 2,42 [p=0,0275]), podczas gdy u pacjentów z nrSPMS różnica była istotna tylko dla SDMT (2,44; p=0,0099).</p> <p>Ryzyko trwałej zmiany wyniku SDMT o 3 i 4 punkty zmniejszyło się o 28,6% (p=0,0002) i 21,3% (p=0,0157) po zastosowaniu siponimodu w porównaniu z placebo</p>	W podgrupach rSPMS i nrSPMS siponimod wykazał istotny i klinicznie znaczący pozytywny wpływ na CPS, mierzony metodą SDMT
Cree 2018	postęp niepełnosprawności	<p>W przypadku pacjentów bez nawrotu w ciągu 1 roku i 2 lat przed badaniem zmniejszenie ryzyka wyniosło 18% (HR: 0,82 [CI: 0,66; 1,02]) i 13% (0,87 [0,68; 1,11]) dla 3-CDP i 25% (0,75 [0,59; 0,96]) i 18% (0,82 [0,62; 1,08]) odpowiednio dla 6-CDP.</p> <p>W przypadku pacjentów z nawrotem choroby na 1 i 2 lata przed badaniem, zmniejszenie ryzyka wyniosło odpowiednio 33%/33% (3-CDP) i 30%/37% (6-CDP).</p> <p>W głównej warstwie szacunkowej, siponimod zmniejszył 3-CDP o 14-20% i 6-CDP o 29-33% u pacjentów bez nawrotu w 3 przedziałach, co sugeruje, że ci pacjenci mogą osiągnąć duży wpływ na całą populację.</p> <p>Cenzurowanie modelu Coxa przy nawrotach potwierdziło korzystny wpływ osiągając nominalną istotność statystyczną (6-CDP: HR 0,77 [0,62; 0,96]).</p>	Siponimod zmniejsza ryzyko CDP u pacjentów z SPMS z lub bez nawrotów; nasze analizy wskazują, że jego wpływ na niepełnosprawność jest w dużej mierze niezależny od jego wpływu na nawroty

Źródło	Definicja podgrupy/problemu	Wyniki	Wniosek
Fox 2017	wyniki MRI	<p>Korzyści z leczenia na korzyść siponimodu obserwowano dla wszystkich kluczowych wyników i analizowanych zestawów.</p> <p>Dane z badania MRI po rozpoczęciu badania były dostępne od > 80% z 1651 zrandomizowanych pacjentów (siponimod 2 mg N = 1099; placebo N = 546).</p> <p>Skorygowane średnie różnice w zmianie w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z placebo wyniosły (FAS/PPS): dla T2LV (mm³) w M12, -613/-634; M24, -778/-830 (p<0,0001 dla wszystkich), a dla PBVC przy M12: 0,175/0,221 (p<0,0001 dla obu); M24: 0,128/0,277 (p=0,0196/p<0,0001).</p> <p>Siponimod zmniejszył średnią liczbę zmian po T1 Gd + w M12 i 24 o 86,6% i 91,1%, a średnią liczbę nowych lub powiększających się zmian w T2 odpowiednio o 80,6% i 85,3% w FAS i PPS (p <0,0001 dla wszystkich).</p>	<p>Siponimod znacząco zmniejszył aktywność MRI i spowolnił utratę objętości mózgu u pacjentów z SPMS już w M12 z efektami utrzymującymi się w M24.</p> <p>Wyniki te, wraz z obserwowanym klinicznie zmniejszeniem potwierdzonej progresji niesprawności, które opisano wcześniej, potwierdzają pozytywny wpływ leczenia siponimodem u pacjentów z SPMS.</p>
Giovannoni 2017	bezpieczeństwo i tolerancja leczenia	<p>Spośród 1 651 zrandomizowanych pacjentów 1 645 stanowiło populację do oceny bezpieczeństwa (siponimod, 1 099; placebo, 546).</p> <p>Mediana wieku wynosiła 49 lat, a mediana EDSS 6,0.</p> <p>Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłoszono u 88,7% i 81,5% pacjentów otrzymujących siponimod i placebo; u 7,6% i 5,1% pacjentów doprowadziło to do przerwania leczenia.</p> <p>Najczęstszymi TEAE (> 10% w dowolnej grupie) były bóle głowy, zapalenie nosa i gardła, infekcja dróg moczowych, upadki i nadciśnienie.</p> <p>Poważne TEAE odnotowano odpowiednio u 17,9% i 15,2% pacjentów.</p> <p>Częstość zgonów (0,4% vs 0,7%), nowotworów (1,9% vs 2,6%) i zakażeń (49,0% vs 49,1%) była podobna w obu grupach.</p> <p>Limfopenię poniżej 0,2x10⁹/ml obserwowano u 2,7% w porównaniu z 0,2% pacjentów, a podwyższenie wyników testów czynnościowych wątroby $\geq 3xULN$ w 5,6% vs. 1,5%.</p> <p>Innymi interesującymi AE były: bradyarytmie (3,5% vs 2,4%), nadciśnienie (12,6% vs 9,3) i obrzęk płamki (1,8% vs 0,2%).</p> <p>Przy dostosowywaniu dawki na początku leczenia epizody bradyarytmii były nieliczne.</p> <p>Nie odnotowano bloków przedsionkowo-komorowych stopnia Mobitz II lub wyższego.</p>	<p>Wydaje się, że profil bezpieczeństwa siponimodu jest zgodny z innymi modulatorami receptora S1P</p>

Źródło	Definicja podgrupy/problemu	Wyniki	Wniosek
Gold 2017	definicja pierwszorzędownego punktu badania	<p>Obserwowany HR w EXPAND wyniósł 0,79 (95% CI 0,65; 0,95).</p> <p>Stosując definicje PEP z trzech innych badań dla populacji EXPAND, obliczone HR i 95% CI były podobne do obserwowanych w EXPAND, np. Dla ORATORIO HR wynosi 0,76 (95% CI 0,63; 0,91).</p> <p>Wyniki dla złożonych punktów końcowych były w dużej mierze zależne od wpływu na EDSS.</p> <p>Oparte na modelu prognozy HR dla 3-CDP dla siponimodu w innych badanych populacjach były nieco niższe niż te zgłoszone dla EXPAND, z dużym nakładaniem się 95% CI</p>	<p>Analizy eksploracyjne dotyczące różnych definicji PEP w postępujących badaniach stwardnienia rozsianego oraz przewidywania modelu dla różnych podstawowych charakterystyk potwierdzają obserwowane korzystne działanie siponimodu na progresję niepełnosprawności</p>
Kappos 2017	progresja niepełnosprawności u pacjentów z SPMS z i bez nawrotów w badaniu	<p>Obliczono roczne wskaźniki przejścia (liczba przejść podzielona przez liczbę pacjento-lat obserwacji dla odpowiedniego przejścia).</p> <p>Wskaźnik przejścia do 3-CDP bez wcześniejszej OSR wyniósł 0,20 dla placebo i 0,17 dla pacjentów z siponimodem.</p> <p>W przypadku przejścia ze stanu wyjściowego do stanu OSR, wskaźnik wynosił 0,14 dla placebo i 0,07 dla pacjentów z siponimodem. W przypadku przejścia z OSR do 3-CDP u tych pacjentów z nawrotem stwierdzono 0,74 dla placebo i 0,48 dla pacjentów z siponimodem.</p> <p>Podobne wyniki zaobserwowano dla 6-CDP.</p> <p>Na podstawie tego modelu siponimod zmniejszał ryzyko wystąpienia 3-CDP i 6-CDP u pacjentów z OSR odpowiednio o 31% i 19% oraz o 13% i 22% u pacjentów bez OSR. Zmniejszenie ryzyka dla 6-CDP u pacjentów bez OSR osiągnęło nominalną istotność statystyczną (HR 0,78 [95% CI (0,61; 0,98)]).</p>	<p>Eksploracyjny model wielostanowy wskazuje, że siponimod zmniejsza ryzyko CDP niezależnie od OSR. W przypadku obu, 3-CDP i 6-CDP, HR dla CDP bez wcześniejszej OSR faworyzowało siponimod nad placebo.</p>
Vermersch 2017	wyniki EXPAND	<p>Siponimod zmniejszył ryzyko 3-miesięcznej CDP o 21% w porównaniu z placebo (HR[95%CI]: 0,79 [0,65; 0,95]; p = 0,013).</p> <p>Szacunki punktowe we wstępnie zdefiniowanych podgrupach, w tym pacjentów bez nawrotów w ciągu 2 lat przed badaniem i pacjentów bez zmian po podaniu Gd+ na początku badania, faworyzowały siponimod.</p> <p>Zmniejszenie ryzyka obserwowane dla T25FW wyniosło 6,2% (p=0,440).</p> <p>Siponimod zmniejszył ryzyko 6-miesięcznej CDP o 26% (p=0,006), ARR o 55,5% (p<0,0001), T1 Gd+ liczba zmian o 86,6% (p<0,0001), liczba nowych zmian T2 o 81% (p<0,0001).</p> <p>Względna różnica w zmianie w stosunku do wartości wyjściowej w T2LV, MSWS-12 i PBVC wynosiła odpowiednio 79,1% (p<0,0001), 39,7% (p = 0,057) i 23,4% (p=0,0002) w porównaniu z placebo</p>	<p>siponimod wywarł silny pozytywny wpływ na progresję niepełnosprawności i inne istotne wyniki w SPMS</p>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również przegląd systematyczny z analizą MAIC, dotyczącą porównania pośredniego metod leczenia siponimodem i innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby we wtórnie postępującym stwardnieniu rozsianym, przedstawioną w publikacji Samjoo 2020a, Samjoo 2020b, która nie została uwzględniona w materiałach wnioskodawcy.

Wyniki analizy MAIC sugerują, że po dopasowaniu podsumowania podstawowych charakterystyk pomiędzy EXPAND i próbami porównawczych schematów leczenia, siponimod wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka trwałej kumulacji niepełnosprawności po 3 miesiącach w porównaniu z 60 mg IFN β -1a (IMPACT; HR: 0,42, 95%CI: 0,20; 0,88) dla w pełni dopasowanych i dostosowany scenariusz. Dla 22 mg IFN β -1a (SPECTRIMS; HR: 0,80, 95%CI: 0,46; 1,38), 44 mg IFN β -1a (SPECTRIMS; HR: 0,84, 95%CI: 0,49; 1,47) i 250 mg IFN β -1b (European Study; HR: 0,82, 95%CI: 0,42; 1,63) 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 siponimod wiąże się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka trwałej akumulacji niepełnosprawności w porównaniu z 22 mg IFN β -1a (Nordic SPMS Study; HR: 0,43, 95%CI: 0,20; 0,93), i 250 mg IFN β -1b (North American Study; HR: 0,55, 95%CI: 0,33; 0,91) we wszystkich kolejnych scenariuszach po dopasowaniu i dostosowaniu.

Tabela 21. Podsumowanie wyników analizy MAIC dla punktów końcowych dotyczących potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3-CDP, 6-CDP)

Komparator	Badanie	Wynik MAIC (95% CI)*	
		SIP vs. komparator	SIP vs. PLC
Czas do 6-CDP			
Betaferon (SC IFNβ-1b) 250 μg	North American Study	0,55 (0,33; 0,91)	0,50 (0,32; 0,78)
Rebif (SC IFNβ-1a) 22 μg	Nordic SPMS Study	0,43 (0,20; 0,93)	0,48 (0,24; 0,98)
Czas do 3-CDP			
Rebif (SC IFNβ-1a) 22 μg	SPECTRIMS	0,80 (0,46; 1,38)	0,70 (0,43; 1,15)
Rebif (SC IFNβ-1a) 44 μg	SPECTRIMS	0,84 (0,49; 1,47)	0,70 (0,43; 1,15)
Betaferon (SC IFNβ-1b) 8 MIU	European Study	0,82 (0,42; 1,63)	0,61 (0,32; 1,16)
Avonex (IM IFNβ-1a) 60 μg	IMPACT	0,42 (0,20; 0,88)	0,41 (0,21; 0,78)

* - odsetek pacjentów, którzy doświadczyli CDP-6 do 96 tygodni, na podstawie wzrostu samego EDSS. W przypadku ASCEND zostało to zgłoszone w publikacji. W przypadku EXPAND odsetek pacjentów z tym wynikiem obliczono przy użyciu IPD, opierając się na konserwatywnym założeniu, że wszyscy pacjenci poddani cenzurze w 96 tygodniu lub wcześniej doświadczyli zdarzenia CDP-6

Jeśli chodzi o wynik ARR, wszystkie analizy scenariuszy były na korzyść siponimodu, ale nie były statystycznie istotne w porównaniu z 22 mg IFN β -1a (Nordic Study), 22 lub 44 mg IFN β -1a (SPECTRIMS), 60 mg IFN β -1a (IMPACT) lub 250 mg IFN β -1b (European Study i North American Study).

Tabela 22. Podsumowanie wyników analizy MAIC dla punktu końcowego jakim jest średnioroczny wskaźnik nawrotów

Komparator	Badanie	Wynik MAIC (95% CI)	
		SIP vs. komparator	SIP vs. PLC
Betaferon (SC IFNβ-1b) 250 μg	North American Study	0.90 (0.51 to 1.59)	0.59 (0.36 to 0.95)
Rebif (SC IFNβ-1a) 22 μg	Nordic SPMS Study	0.59 (0.32 to 1.07)	0.53 (0.33 to 0.87)
Rebif (SC IFNβ-1a) 22 μg	SPECTRIMS	0.73 (0.40 to 1.31)	0.50 (0.29 to 0.87)
Rebif (SC IFNβ-1a) 44 μg	SPECTRIMS	0.73 (0.40 to 1.32)	0.50 (0.29 to 0.87)
Tysabri (IV natalizumab) 300 mg	ASCEND	1.43 (0.78 to 2.61)	0.65 (0.39 to 1.06)
Avonex (IM IFNβ-1a) 60 μg	IMPACT	0.997 (0.46 to 2.18)	0.67 (0.33 to 1.37)

Analitycy odnaleźli również protokół przeglądu systematycznego Cao 2020, dotyczącego zastosowania siponimodu, w monoterapii lub terapii skojarzonej, bez ograniczeń dotyczących dawki, częstotliwości podawania lub czasu stosowania, jako interwencję porównawczą uwzględniono placebo lub dowolny aktywny komparator, dopuszczono jednoczesne interwencje, jeśli badania wykorzystywały je we wszystkich grupach porównawczych. Protokół został opublikowany przez Cochrane Database of Systematic Reviews.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Informacja przedstawiona przez wnioskodawcę w zakresie informacji dotyczących ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku na stronach URPL, EMA lub FDA, jest kompletna.

5. Ocena analizy ekonomicznej

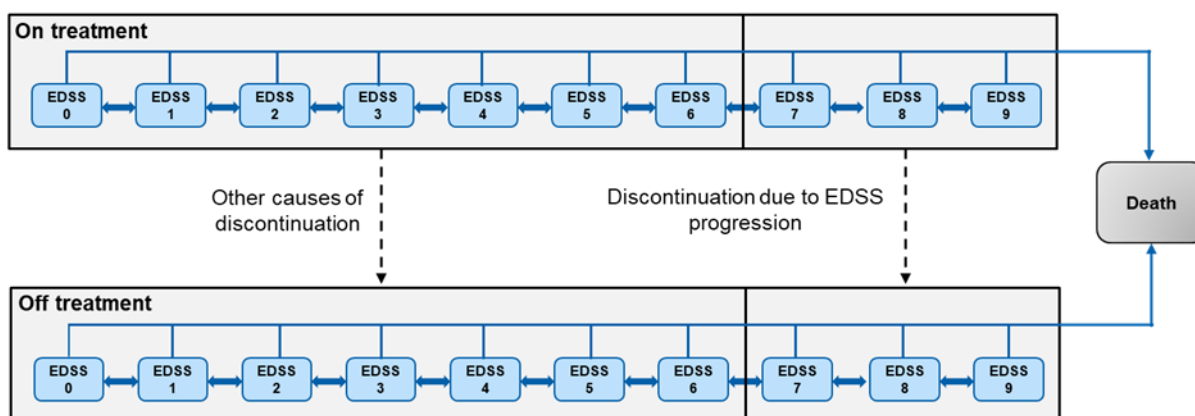
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena opłacalności 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)”.

Przedstawiono porównanie z BSC. Analiza użyteczności kosztów, dożywotni horyzont czasowy (54-letni), perspektywa NFZ, wspólna (NFZ + pacjenta) oraz społeczna, uwzględniająca koszty opieki nieformalnej oraz utraconej produktywności. Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 10 stanów zdrowia odpowiadających kolejnym stopniom niepełnosprawności w skali EDSS oraz stan zgon.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania EXPAND.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty siponimodu, koszty podania, monitorowania, koszty rzutów choroby oraz leczenia działań niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej na podstawie badania EXPAND i Orme 2007.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Siponimod	BSC
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	129 890
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	5,91	4,74
Efekt inkrementalny [QALY]	1,18	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	147 100
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	5,91	4,74
Efekt inkrementalny [QALY]	1,18	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa społeczna		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	966 189
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	5,22	3,93
Efekt inkrementalny [QALY]	1,30	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie siponimodu w miejsce BSC jest [redacted].
 Oszacowany ICUR wyniósł [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Ceny progowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Oszacowanie progowych cen zbytu netto wnioskodawcy [zł]

Opakowanie	Perspektywa		
	NFZ	Wspólna	Spółeczna
Mayzent 28 tab. 2 mg			
Mayzent 12 tab. 0,25 mg			
Mayzent 120 tab. 0,25 mg			

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

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. [redacted]

W analizie deterministycznej uwzględniono takie parametry jak użyteczności stanów zdrowia, horyzont czasowy czy koszty stanów zdrowia. [redacted] Analiza probabilistyczna wskazuje, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

² 147 024 zł

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł cztery długookresowe badania (Ahrweiller 2019, Kuhle 2015, Degenhardt 2009 i Scalfari 2013), który pozwoliły na porównanie naturalnego przebiegu choroby z wynikami modelowania w ramieniu komparatora. Porównano zmianę częstości rzutów, progresję choroby i przeżycie całkowite. Porównywane parametry wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych analiz. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł dwie inne analizy użyteczności kosztowej, Synnott 2020 / ICER 2019 i PBAC 2019. W pierwszej analizie efekt inkrementalne oszacowano na 0,94 QALY. Wnioskodawca zwraca uwagę na różnice w metodologii oraz wykorzystanie innych źródeł danych wejściowych. Wyniki modelowania można uznać za zbliżone.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej BIA było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Mayzent (siponimod) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS).

Perspektywa

Wnioskodawca w swojej AWB uwzględnił perspektywy:

- płatnika publicznego
- wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców
- społecznej, obejmującej dodatkowo bezpośrednie koszty niemedyczne i koszty pośrednie.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy od 1 lipca 2021 do końca 30 czerwca 2023 r.

Kluczowe założenia

Scenariusze

Przedstawiono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia obecną sytuację, w której siponimod nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, pacjenci przyjmują jedynie BSC.

Scenariusz nowy odzwierciedla stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Mayzent w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wprowadzenie finansowania programu leczenia SPMS z zastosowaniem siponimodu spowoduje zmiany dotychczasowej struktury rynku wynikające z zastępowania aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (BSC) przez wnioskowaną interwencję (leczenie siponimodem).

W analizie przyjęto założenie upraszczające dotyczące obecnie stosowanej terapii w SPMS. Założono, że 100% pacjentów korzysta jedynie z BSC, co nie wpływa na wyniki BIA, ze względu na brak finansowania aktywnej terapii ze środków publicznych.

Analiza wariantów skrajnych

Wnioskodawca przedstawił także analizę wariantów skrajnych w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji oraz analizę wrażliwości, obliczoną za pomocą alternatywnych wartości kluczowych parametrów modelu.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Mayzent będzie dostępny w ramach programu lekowego i będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja siponimodu w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Mayzent oparto na kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia SPMS siponimodem, zawartych w projekcie programu lekowego. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia do programu lekowego.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Kryterium	Kryterium włączenia do programu
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Wśród kryteriów uniemożliwiających włączenia do programu wskazano obecność homozygotycznego genotypu CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3), nadwrażliwość na substancję czynną, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, oraz pozostałe przeciwwskazania wymienione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wnioskodawca założył stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego. Miesięczny rozkład pacjentów wchodzących do programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet – miesięczna liczba nowych pacjentów w PL

Rok/mies.	mies. 1	mies. 2	mies. 3	mies. 4	mies. 5	mies. 6	mies. 7	mies. 8	mies. 9	mies. 10	mies. 11	mies. 12
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Udziały

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że poziom rozpowszechnienia siponimodu w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat refundacji wyniesie [redacted]

Koszty

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty siponimodu
- koszty podania siponimodu
- koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia siponimodem
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty leczenia rzutów choroby
- koszty stanów zdrowia (zależne od stopnia niesprawności według EDSS) – bezpośrednio koszty medyczne (z perspektywy płatnika publicznego / pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej – koszty niemedyce (w tym koszty opieki nieformalnej) i koszty pośrednie (utrąconej produktywności).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji oszacowaną przez Wnioskodawcę.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	[mln PLN]		[mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ				
Scenariusz nowy				
Scenariusz istniejący	13,11	13,49	13,11	13,49
Koszt inkrementalny				
Perspektywa wspólna				
Scenariusz nowy				
Scenariusz istniejący	14,17	14,59	14,17	14,59
Koszt inkrementalny				
Perspektywa społeczna				
Scenariusz nowy				
Scenariusz istniejący	69,41	71,44	69,41	71,44
Koszt inkrementalny				

Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy wskazują, że objęcie produktu leczniczego Mayzent wiązać się będzie z perspektywy NFZ ze [] w pierwszym roku [] w drugim roku analizy przy []. W przypadku braku [] objęcie refundacją produktu leczniczego Mayzent będzie wiązało się z perspektywy NFZ [] w pierwszym roku oraz [] w drugim roku analizy w wariantcie podstawowym.

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały wyniki BIA wariantów skrajnych.

Tabela 30. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ([]) [mln PLN]		Perspektywa NFZ ([]) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz minimalny				
Scenariusz nowy				
Scenariusz istniejący	10,52	10,84	10,52	10,84
Koszt inkrementalny				
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz nowy				
Scenariusz istniejący	13,11	13,50	13,11	13,50
Koszt inkrementalny				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ () [mln PLN]		Perspektywa NFZ () [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz maksymalny				
Scenariusz nowy				
Scenariusz istniejący	17,67	18,17	17,67	18,17
Koszt inkrementalny				

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

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

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (populacja minimalna i maksymalna) oraz analizę wrażliwości uwzględniającą kluczowe parametry modelu.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

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 zaniżać 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.

Komentarz analityka AOTMiT:

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości kluczowych parametrów:

- 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%).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów zgłosił uwagi do zapisów programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zgłoszone uwagi do zapisów programu lekowego

Część programu	dr n . med. Sławomir Wawrzyniak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Kryteria kwalif kacji	[Redacted]
Kryteria wyłączenia	[Redacted]
Kontynuacja leczenia pacjentów w programie	[Redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Mayzent/siponimod we wskazaniu: leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.10.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Mayzent”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 4 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zmniejszenie progresji niepełnosprawności potwierdzone po 3 miesiącach u pacjentów z SPMS, pod warunkiem: SMC – ceny katalogowej równej lub niższej, CADTH – obniżenia ceny. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących siponimod z dostępnymi technologiami opcjonalnymi (interferon beta-1b) oraz niewystarczające dowody na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej terapii. W 5 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Mayzent

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, 2020*	Dorośli pacjenci z SPMS z aktywną chorobą wykazującą nawroty lub cechy obrazowe aktywności zapalnej	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem. Siponimod jest zalecany jako opcja wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego z objawami aktywnej choroby pod warunkiem utrzymania ustalonego instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań klinicznych wykazują że siponimod wpływa na zmniejszenie liczby nawrotów i spowalnia postęp niepełnosprawności w porównaniu z placebo. Dowodów potwierdzających skuteczność siponimodu w porównaniu z interferonem beta-1b. Technologia została oceniona jako kosztowo-efektywna.
SMC, 2020	Dorośli pacjenci SPMS z aktywną chorobą wykazującą nawroty lub cechy obrazowe aktywności zapalnej	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem. Siponimod jest zalecany pod warunkiem ustalenia w ramach PAS ceny katalogowej równej lub niższej. <u>Uzasadnienie:</u> W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy, stosowanie siponimodu wiązało się ze zmniejszeniem progresji niepełnosprawności potwierdzonym po 3 miesiącach u pacjentów z SPMS.
AWMSG, 2020**	Dorośli pacjenci z SPMS z aktywną chorobą wykazującą nawroty lub cechy obrazowe aktywności zapalnej	Rekomendacja negatywna, ze względu na niepewność skuteczności w porównaniu z obecnie jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby dostępnym dla osób z SPMS. <u>Uzasadnienie:</u> Brak badań bezpośrednio porównujących siponimod interferonem beta-1b, które mogłyby określić który rodzaj terapii jest najbardziej korzystny dla pacjentów.
CADTH, 2020	Dorośli pacjenci z SPMS z aktywną chorobą wykazującą nawroty lub cechy obrazowe aktywności zapalnej	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem. Siponimod jest zalecany pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci posiadają wszystkie z poniższych cech: historia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) i aktualnie aktywna SPMS, wyn k w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) od 3,0 do 6,5 1.3, udokumentowana progresja EDSS w ciągu dwóch lat poprzedzających rozpoczęcie leczenia siponimodem (≥ 1 punkt, jeśli EDSS $<6,0$; $\geq 0,5$ punktu, jeśli EDSS $\geq 6,0$ w badaniu przesiewowym)

Organizacja, rok	Wskaźnik	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 ≥ 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 <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>1. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy z grupą kontrolną (EXPAND), w którym brali udział pacjenci z aktywnym SPMS i bez niego, którzy byli leczeni siponimodem w dawce 2 mg na dobę, wykazano klinicznie znaczącą korzyść w porównaniu z placebo w skróceniu czasu do potwierdzonej w ciągu trzech miesięcy progresji niepełnosprawności (CDP) w 12. miesiącu na podstawie zmiany wyniku EDSS ([HR] = 0,79, 95%, [CI], od 0,65 do 0,95; p = 0,0134) Ponadto wyniki badania sugerują, że siponimod może przynosić korzyści w zapobieganiu nawrotom i poprawie wyników obrazowania. Obserwowane korzyści w podgrupie pacjentów z aktywnym SPMS były ogólnie zgodne z ogólną populacją badaną (z aktywnym SPMS i bez niego); jednakże wielkość efektu terapeutycznego siponimodu była bardziej widoczna w aktywnych podgrupach SPMS.</p> <p>2. Nie ma dowodów na potencjalne korzyści ze stosowania siponimodu w połączeniu z terapiami immunomodulującymi lub DMT w stwardnieniu rozsianym. Jednoczesne podawanie takich leków nie było dozwolone u pacjentów włączonych do badania EXPAND.</p> <p>3. Siponimod nie jest opłacalną opcją przy progu opłacalności wynoszącym 50 000 USD na rok życia skorygowany o jakość (QALY) w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC). CADTH oszacował, że przyrostowy współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla siponimodu w porównaniu z BSC wyniósł 194 007 USD na QALY. Aby osiągnąć ICER poniżej progu gotowości do zapłaty wynoszącego 50 000 USD za QALY, wymagana byłaby obniżka ceny o co najmniej 63%</p>
HAS, 2020	Dorośli pacjenci z SPMS z aktywną chorobą wykazującą nawroty lub cechy obrazowe aktywności zapalnej	<p>Rekomendacja negatywna, ze względu na niewystarczające dowody na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej terapii.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Wykazanie wyższości siponimodu w porównaniu z placebo w progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach ([HR] = 0,79 [CI] 95% = [0,65; 0,95], p = 0,0134) o wątpliwym znaczeniu klinicznym z bezwzględnym skromnym wzrostem (26,3% w porównaniu z 31,7%) w porównaniu z placebo, ustalonym na podstawie kryterium pogorszenia niepełnosprawności ocenianego w krótkim okresie (3 miesiące). Brak porównań z dostępnymi komparatorami, podczas gdy to było osiągalne oraz profil bezpieczeństwa tego produktu leczniczego, w szczególności charakteryzujący się ryzykiem sercowym na początku leczenia i ryzykiem zakaźnym.</p>
PBAC, 2019	Dorośli pacjenci z SPMS z aktywną chorobą wykazującą nawroty lub cechy obrazowe aktywności zapalnej	Nie rekomenduje się uwzględnienia siponimodu na liście leków refundowanych w leczeniu SPMS

* W trakcie opracowania (dostęp 15.10.2020 r.)

** Odnoszą się do rekomendacji NICE

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

[Redacted text]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.08.2020, znak PLR.4500.438.2020.9.PB oraz z dnia 28.08.2020, znaki: PLR.4500.437.2020.9.PB, PLR.4500.436.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 28.08.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia 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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.10.2020, znak OT.4331.34.2020.DPM.15. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.10.2020 r.

Problem zdrowotny

Wydaje się, że podłoże choroby stanowi proces zapalny i destrukcja włókien nerwowych. Wraz z czasem trwania choroby zdolność do naprawy uszkodzeń osłonki mielinowej zostaje utracona, doprowadzając do ekspozycji aksonu i podatności na uszkodzenia. Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS, Secondary Progressive Multiple Sclerosis) charakteryzuje się początkowo rzutowym przebiegiem choroby, a następnie postępującym pogorszeniem sprawności z lub bez ostrych rzutów choroby.

Wnioskodawca szacuje, 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.

Leczenie postaci postępujących jest bardziej skomplikowane i wymagające niż leczenie postaci rzutowych, ponieważ większość skutecznych technologii modyfikujących przebieg choroby jest dedykowanych dla RRMS.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego cechuje się rzadkim lub całkowitym brakiem występowania rzutów choroby z postępującym upośledzeniem sprawności. Rokowanie niekorzystne charakteryzuje postaci pierwotnie i wtórnie postępujące.

Alternatywne technologie medyczne

Brak refundowanych terapii dla populacji wskazanej we wniosku. Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię wspomagającą (BSC). W opinii analityków Agencji wybór zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność została opisana w jednym badaniu EXPAND, w którym od 5 lutego 2013 r. do 2 czerwca 2015 r. poddano randomizacji 1 651 pacjentów: 1 105 do siponimodu i 546 do placebo. 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 1 327 (80%) z 1 651 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 interwencyjnej (SIP) pacjenci z postaci RRMS w postać SPMS zostali zdiagnozowani średnio $3,9 \pm 3,6$ roku przed przystąpieniem do badania, 22% badanych nie stosowało wcześniej 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 wyniosła 10 286 mm³ (zakres 23 – 116 664), z kolei dla znormalizowanej objętości mózgu wyniosła 1 421 cm³ (1 136 – 1 723).

Ocena czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności w EDSS utrzymującej się przynajmniej 3 miesiące (CDP-3) była pierwszorzędnym punktem końcowym badania EXPAND. W analizie czasu do wystąpienia zdarzenia 288 (26%) z 1096 pacjentów w grupie siponimodu i 173 (32%) z 545 w grupie placebo miało 3-CDP. Ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w danym punkcie czasowym było o 21% niższe w grupie siponimodu w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej terapię placebo

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: wynik pogorszenia w teście T25FW, a także ocena zmian objętości oraz liczby ognisk T2. W populacji ogólnej, odsetek chorych z opisywanym pogorszeniem wyniku testu T25FW był nieco niższy wśród pacjentów leczonych siponimodem, niż wśród chorych otrzymujących placebo, 40% vs 41%. W ciągu roku do rozpoczęcia leczenia, przyrost objętości zmian chorobowych w obrazie T2 był dużo niższy u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 204,9 mm³ vs 818,0 mm³, a obserwowana różnica była statystycznie istotna: MD: -613,1 mm³ (95%CI: -800,2; -426,0), p<0,0001. Różnica zwiększyła się w kolejnych miesiącach leczenia – po dwóch latach wyniosła -777,5 mm³ (95%CI: -990,6; -564,4) i była również istotna statystycznie (p<0,0001). Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości zmiany chorobowej w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm³ w grupie siponimodu oraz 879,2 mm³ w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD: -695,3 mm³ (95%CI: -877,3; -513,3), p<0,0001.

Wśród pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję, odsetek pacjentów, u których stwierdzono progresję niepełnosprawności w ocenie EDSS utrzymującą się przez przynajmniej 6 miesięcy był niższy, niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo: 20% vs 26%. Ryzyko wystąpienia CDP-6 w danym czasie było niższe o 26% w grupie leczonej siponimodem, w porównaniu do grupy kontrolnej, różnice te były statystycznie istotne.

Średnioroczna częstość rzutów choroby była ponad dwukrotnie niższa u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do grupy placebo: 0,07 (95%CI: 0,06; 0,09) vs 0,16 (95%CI: 0,12; 0,21). Stosunek tych częstości wskazywał na 55% zmniejszenie częstości rzutów choroby po wprowadzeniu siponimodu, a obserwowane różnice wobec grupy kontrolnej były statystycznie istotne: 0,45 (95% CI: 0,34; 0,59), p<0,0001.

Ogółem, nawrotu choroby doświadczyło 11% chorych z grupy interwencji, oraz 19% chorych z grupy kontrolnej. Siponimod zmniejszył ryzyko pojawienia się rzutu choroby o 46% w porównaniu do placebo, a różnice te były statystycznie istotne. 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. W ocenie przeprowadzonej po roku od rozpoczęcia leczenia różnica w wyniku MSWS-12 wobec grupy placebo wyniosła -1,83 pkt. (95%CI: -3,85; 0,19), p=0,076, natomiast po 2 latach -1,23 pkt. (95%CI: -3,89; 1,44), p=0,37. Ogółem, średnia różnica w wyniku oceny MSWS-12 w trakcie wszystkich wizyt (ocena do 30 miesięcy) pomiędzy grupą otrzymującą siponimod oraz grupą otrzymującą placebo nie była istotna statystycznie, wyniosła -1,77 pkt. (95%CI: -3,59; 0,05), p=0,057.

Autorzy badania EXPAND przedstawili informacje odnośnie objętości ognisk chorobowych w obrazie MRI T2. Przedstawiono wyniki oceny zmiany objętości od wartości wyjściowej w 12 i 24 miesiącu, oraz średnią zmianę od wartości wyjściowej w okresie między 12 a 24 miesiącem. W ciągu roku do rozpoczęcia leczenia, przyrost objętości zmian chorobowych w obrazie T2 był znacznie niższy u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 204,9 mm³ (95%CI: 72,6; 337,3) vs 818,0 mm³ (95%CI: 646,8; 989,3), a obserwowana różnica była statystycznie istotna: MD:-613,1 (95%CI: -800,2; -426,0), p<0,0001. Różnica ta zwiększyła się w kolejnych miesiącach leczenia – po dwóch lata wyniosła -777,5 mm³ (95%CI: -990,6; -564,4) i była istotna statystycznie (p<0,0001). Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości zmiany chorobowej w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm³ w grupie siponimodu oraz 879,2 mm³ w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD: -695,3 mm³ (95%CI: -877,3; -513,3), p < 0,0001.

W grupie pacjentów otrzymujących siponimod, średnia liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2 była niższa niż w grupie otrzymującej placebo: 0,70 (95%CI: 0,58; 0,84) vs 3,60 (95%CI: 3,03; 4,29). Wskazywało to na zmniejszenie o około 80% średniej częstości pojawiania się nowych (lub powiększenia istniejących) zmian w obrazie T2 podczas terapii siponimodem, w porównaniu do placebo: 0,19 (95%CI: 0,16; 0,24) i wynik ten był statystycznie istotny (p<0,0001). 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%. Wskaźnik NNT dla tego porównania (obliczenia własne Wnioskodawcy) wyniósł 6 (95%CI: 5; 7), co oznacza, że lecząc 6 chorych siponimodem zamiast podawać im placebo, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek pacjenta bez nowych zmian w obrazie T2, lub bez powiększenia istniejących zmian.

Autorzy przedstawili informacje odnośnie średniej liczby nowych zmian ulegających wzmocnieniu w obrazie MRI po podaniu kontrastu gadolinowego (zmiany T1 Gd+), obliczonej na podstawie liczby zdarzeń odnotowanych

wśród pacjentów biorących udział w badaniu odnotowanych do 24 miesiąca obserwacji łącznie. Średnia częstość występowania nowych zmian T1 Gd+ w okresie do 24 miesięcy wyniosła 0,08 (95%CI: 0,07; 0,10) i była znacznie niższa od tej obserwowanej w grupie kontrolnej, która wyniosła 0,60 (95%CI: 0,47; 0,76). Terapia siponimodem zmniejszała więc o około 86% częstość pojawiania się nowych zmian T1 Gd+ w porównaniu do placebo, a obserwowane różnice były znamienne statystycznie: 0,14 (95%CI: 0,10; 0,19), $p < 0,0001$. 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%. Wskaźnik NNT dla tego porównania (obliczenia własne Wnioskodawcy) wyniósł 5 (95% CI: 4; 6), więc lecząc 5 chorych siponimodem zyskamy jeden dodatkowy przypadek pacjenta bez nowych zmian T1 Gd+.

W okresie obserwacji 12 miesięcy obserwowano mniejszy spadek objętości mózgu u pacjentów otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: -0,28% (95%CI: -0,34%; -0,23%) vs -0,46% (95%CI: -0,52%; -0,39%) – różnice te były znamienne statystycznie, MD: 0,18 punktów procentowych (95%CI: 0,10; 0,25), $p < 0,001$. W ciągu następnego roku obserwowano dalsze zmniejszenie objętości mózgu, ale wciąż było ono mniejsze u chorych otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: -0,71% (95%CI: -0,78%; -0,64%) vs -0,84% (95%CI: -0,93%; -0,75%), a różnice wskazywały na istotny, korzystny efekt siponimodu: 0,13 punktów procentowych (95%CI: 0,02; 0,24), $p = 0,020$. W całym okresie obserwacji (ocena do 30. miesiąca) średnia utrata objętości mózgu wyniosła 0,50% u chorych otrzymujących siponimod, i była niższa niż ta obserwowana w grupie placebo, która wyniosła 0,65%. Różnice między grupami były istotne, wskazując niższą utratę objętości mózgu u chorych otrzymujących siponimod: 0,15 punktów procentowych (95%CI: 0,07; 0,23), $p = 0,0002$.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również przegląd systematyczny z analizą MAIC, dotyczącą porównania pośredniego metod leczenia siponimodem i innymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby we wtórnie postępującym stwardnieniu rozsianym, przedstawioną w publikacji Samjoo 2020a, Samjoo 2020b, która nie została uwzględniona w materiałach wnioskodawcy.

Wyniki analizy MAIC sugerują, że po dopasowaniu podsumowania podstawowych charakterystyk pomiędzy EXPAND i próbami porównawczych schematów leczenia, siponimod wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka trwałej kumulacji niepełnosprawności po 3 miesiącach w porównaniu z 60 mg IFNb-1a (IMPACT; HR: 0,42, 95%CI: 0,20; 0,88) dla w pełni dopasowanych i dostosowany scenariusz. Dla 22 mg IFNb-1a (SPECTRIMS; HR: 0,80, 95%CI: 0,46; 1,38), 44 mg IFNb-1a (SPECTRIMS; HR: 0,84, 95%CI: 0,49; 1,47) i 250 mg IFNb-1b (European Study; HR: 0,82, 95%CI: 0,42; 1,63) 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 siponimod wiąże się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka trwałej akumulacji niepełnosprawności w porównaniu z 22 mg IFNb-1a (Nordic SPMS Study; HR: 0,43, 95%CI: 0,20; 0,93), i 250 mg IFNb-1b (North American Study; HR: 0,55, 95%CI: 0,33; 0,91) we wszystkich kolejnych scenariuszach po dopasowaniu i dostosowaniu. Jeśli chodzi o wynik ARR, wszystkie analizy scenariuszy były na korzyść siponimodu, ale nie były statystycznie istotne w porównaniu z 22 mg IFNb-1a (Nordic Study), 22 lub 44 mg IFNb-1a (SPECTRIMS), 60 mg IFNb-1a (IMPACT) lub 250 mg IFNb-1b (European Study i North American Study).

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występowały często. Co najmniej jedno ze zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 975 z 1099 (88,7%) pacjentów z grupy SIP oraz u 445 z 546 (81,5%) pacjentów z grupy PLC. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było nieznacznie wyższe w grupie SIP, a różnice były istotne statystycznie – RR: 1,09 (95%CI: 1,04; 1,14), $p = 0,0002$. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 14 (95%CI: 10; 29), co oznacza, że lecząc 14 chorych siponimodem zamiast podawania placebo, wzrasta ryzyko pojawienia się jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych.

Ogółem, w większości raportowanych zdarzeń pomiędzy grupami (SIP vs PLC) nie wystąpiły różnice istotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności: 74/1099 (6,7%) vs 19/546 (3,5%), RR: 1,93 (95%CI: 1,18; 3,17), $p = 0,0088$, NNH: 31 (95%CI: 19; 90) oraz podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej: 65/1099 (5,9%) vs 8/546 (1,5%), RR: 4,04 (95%CI: 1,95; 8,35), $p = 0,0002$, NNH: 23 (95%CI: 17; 37), przy których różnice wskazujące na zwiększenie ryzyka wystąpienia tych zdarzeń wśród chorych przyjmujących siponimod były statystycznie istotne.

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. Ryzyko ich wystąpienia było wyższe w grupie SIP, jednakże jak powyżej, różnice nie były istotne statystycznie – RR: 1,38 (95%CI: 0,74; 2,57), $p = 0,3177$.

W obu grupach odnotowano po 4 przypadki zgonów. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu z powodu AEs pomiędzy analizowanymi grupami – RR: 0,50 (95%CI: 0,12; 1,98), $p=0,3212$.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedstawiono porównanie z BSC. Analiza użyteczności kosztów, dożywotni horyzont czasowy (54-letni), perspektywa NFZ, wspólna (NFZ + pacjenta) oraz społeczna, uwzględniająca koszty opieki nieformalnej oraz utraconej produktywności. Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 10 stanów zdrowia odpowiadających kolejnym stopniom niepełnosprawności w skali EDSS oraz stan zgon.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie siponimodu w miejsce BSC

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

Przedstawiono analiza deterministyczną oraz probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca w swojej AWB uwzględnił perspektywy: płatnika publicznego, wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców, społecznej, obejmującej dodatkowo bezpośrednio koszty niemedyczne i koszty pośrednie. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy od 1 lipca 2021 do końca 30 czerwca 2023 r.

Scenariusze

Przedstawiono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia obecną sytuację, w której siponimod nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, pacjenci przyjmują jedynie BSC.

Scenariusz nowy odzwierciedla stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Mayzent w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wprowadzenie finansowania programu leczenia SPMS z zastosowaniem siponimodu spowoduje zmiany dotychczasowej struktury rynku wynikające z zastępowania aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (BSC) przez wnioskowaną interwencję (leczenie siponimodem).


W analizie przyjęto założenie upraszczające dotyczące obecnie stosowanej terapii w SPMS. Założono, że 100% pacjentów korzysta jedynie z BSC, co nie wpływa na wyniki BIA, ze względu na brak finansowania aktywnej terapii ze środków publicznych.

Analiza wariantów skrajnych

Wnioskodawca przedstawił także analizę wariantów skrajnych w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji oraz analizę wrażliwości, obliczoną za pomocą alternatywnych wartości kluczowych parametrów modelu.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Mayzent będzie dostępny w ramach programu lekowego i będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja siponimodu w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.



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%).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny zgłosił uwagi dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia. Ekspert kliniczny wskazał na istotną rolę MRI w kwalifikacji pacjentów do programu lekowego. Odnosił się także do kryteriów wyłączenia pacjentów z programu lekowego na podstawie skali EDSS.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 4 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zmniejszenie progresji niepełnosprawności potwierdzone po 3 miesiącach u pacjentów z SPMS, pod warunkiem: SMC – ceny katalogowej równej lub niższej, CADTH – obniżenia ceny. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących siponimod z dostępnymi technologiami opcjonalnymi (interferon beta-1b) oraz niewystarczające dowody na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej terapii. W 5 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analizy wnioskodawcy zgodne z wytycznymi HTA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Kappos 2018** Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (london, england)* 2018; 391(10127):1263-1273
- Cao 2020** Cao L, Lao Y, Yao L, Yan P, Wang X, Yang Z, Li M, Li H, Yang K. Siponimod for multiple sclerosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD013647. DOI: 10.1002/14651858.CD013647.
- Samjoo 2020a** Imtiaz A. Samjoo, Evelyn Worthington, Anja Haltner, Chris Cameron, Richard Nicholas, Frank Dahlke & Nicholas Adlard (2020) The importance of considering differences in study and patient characteristics before undertaking indirect treatment comparisons: a case study of siponimod for secondary progressive multiple sclerosis, *Current Medical Research and Opinion*, 36:7, 1145-1156, DOI: 10.1080/03007995.2020.1747998
- Samjoo 2020b** Imtiaz A. Samjoo, Evelyn Worthington, Anja Haltner, Chris Cameron, Richard Nicholas, Nicolas Rouyrre, Frank Dahlke & Nicholas Adlard (2020) Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis, *Current Medical Research and Opinion*, 36:7, 1157-1166, DOI: 10.1080/03007995.2020.1747999

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAN 2018** American Association of Neurology. Practice guideline: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2018
- ABN 2015** Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;0:1–7.
- DGN 2014** Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. August 2014.
- EAN 2018** Montaban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 96–120
- HAS 2015** Haute Autorite de Sante. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2874863/fr/portail-has-professionnels?redirect=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fwork%2FdisplayWork.jsp%3Fid%3Dr_1455081&jsp=front%2Flogin.jsp
- NHS 2019** NHS England. Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. NHS England Reference: 170079ALG. 8 March 2019.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document – Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis. 2020
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10436/documents/html-content-3>
- PTN 2016** Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12 (2): 80–95

Pozostałe publikacje

- ChPL Mayzent** Charakterystyka Produktu leczniczego Mayzent z dnia 24 marca 2020 roku. Union Register of medicinal products for human use.
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent>
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.
- Arnold 2020** Arnold D, Cree BAC, Bar-Or A, et al. Magnetization Transfer Imaging in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Treated with Siponimod: Results from the Phase 3 EXPAND Study. *Neurology* 2020, 94 (15 Supplement): poster 4037
- Vermersch 2020** Vermersch P.; Fox R.J.; Arnold D.L. et al.: Effect of siponimod on grey matter atrophy in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Subgroup analyses from the EXPAND study. *European Journal of Neurology*. Conference: 6th Congress of the European Academy of Neurology. France. 27 (Supplement 1) (pp 478), 2020. Date of Publication: May 2020.
- Kappos 2020** Kappos L, Giovannoni G, Gold R. Long-term Efficacy and Safety of Siponimod in Patients with SPMS: EXPAND Extension Analysis Up to 5 Years. *Neurology* 2020, 94 (15 Supplement): poster 4128

- Gold 2020** Gold R.; Kappos L.; Benedict R.H.B et al. Siponimod slows physical disability progression and decline in cognitive processing speed in SPMS patients with active disease: A Post hoc analysis of the EXPAND study. *European Journal of Neurology*. Conference: 6th Congress of the European Academy of Neurology. France. 27 (Supplement 1) (pp 328-329), 2020. Date of Publication: May 2020
- Benedict 2019** Benedict RH, Fox R, Tomic D, Cree B, Vermersch P, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Ritter S, Karlsson G, Wolf C, Kappos L. EPO3212 Siponimod improves cognitive processing speed in patients with secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND subgroup analyses. *European Journal of Neurology*, 2019; 26 (Suppl. 1):745-935
- Cree 2019** Bruce Cree, Robert Fox; Gavin Giovannoni, et al; Siponimod Affects Disability Progression in Patients with SPMS Independent of Relapse Activity: Results from the Phase 3 EXPAND, Study 2019 AAPM&R Annual Assembly Abstracts
- Gold 2019** Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, Fox R, Rouyrre N, Karlsson G, Cree B. Efficacy of Siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis. *ECTRIMS Online Library*. Sep 12, 2019; 279110; P750
- Arnold 2019** Arnold D, Fox R, Bar-Or A, et al. Effect of Siponimod on Cortical Grey Matter and Thalamic Volume in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis - Results of the EXPAND Study. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 2019., Sep 11, 2019; 278743; P382
- Kappos 2019a** Kappos L, Vermersch P, Cree B, Benedict RH, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Arnould S, Rouyrre N, Karlsson G, Meier DP, Dahke F, Wolf C, Tomic D, Fox R. EPR2075 Assessment of disease progression in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) using a novel functional composite endpoint, 2019; 26 (Suppl. 1):112-346
- Kappos 2019b** Kappos L.; Vermersch P.; Fox R et al. Longer-term safety with siponimod treatment in multiple sclerosis: Pooled analysis from the bold and expand trial and their extensions, *Multiple Sclerosis Journal*. Conference: 11th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Congress, PACTRIMS 2018. Australia. 25 (3) (pp 460), 2019. Date of Publication: March 2019
- Vermersch 2019** Vermersch P, Gold R, Kappos L, et al. Siponimod Delays the Time to Wheelchair in Patients with SPMS: Results from the EXPAND study. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Sep 12, 2019; 279456; 158
- Benedict 2018a** Benedict RH, Cree B, Tomic D, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. B EPR2103 - Siponimod Improves Cognitive Processing Speed in Patients with SPMS: Results from Phase 3 EXPAND Study. 2018 *European Journal of Neurology*, 25 (Suppl. 2):277-573
- Benedict 2018b** Benedict RH, Cree B, Tomic D, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Impact of Siponimod on Cognition in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results From Phase 3 EXPAND Study (S44.004). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement). https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S44.004. Accessed January 17, 2020.
- Cree 2018** Cree B, Fox R, Giovannoni G, Vermersch P, Bar-Or A, Gold R, Tomic D, Magnusson B, Rouyrre N, Meier DP, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Siponimod affects disability progression in SPMS patients independent of relapse activity: results from the phase II EXPAND study. *European Journal of Neurology*, 2018; 25 (Suppl. 2):16-89 O330
- Fox 2017** Fox R.; Arnold D.L.; Bar-Or A. et al. Effects of siponimod on MRI outcomes in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Results of the phase 3 EXPAND study, *Multiple Sclerosis Journal*. Conference: 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS, MSPARIS2017. France. 23 (3 Supplement 1) (pp 34-35), 2017. Date of Publication: October 2017
- Giovannoni 2017** Giovannoni G.; Baror A.; Cree B et al. The EXPAND study results: Safety and tolerability of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis, *European Journal of Neurology*. Conference: 3rd Congress of the European Academy of Neurology. Netherlands. 24 (Supplement 1) (pp 495), 2017. Date of Publication: July 2017
- Gold 2017** Gold R.; Giovannoni G.; Cree B et al. Impact of primary endpoint definitions and patient baseline characteristics on study outcomes in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. Conference: 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS, MSPARIS2017. France. 23 (3 Supplement 1) (pp 660-661), 2017. Date of Publication: October 2017
- Kappos 2017** Kappos L.; Vermersch P.; Bar-Or A. et al. Efficacy of siponimod on disability progression in SPMS patients with and without on-study relapses. *Multiple Sclerosis Journal*. Conference: 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS, MSPARIS2017. France. 23 (3 Supplement 1) (pp 397-398), 2017. Date of Publication: October 2017
- Vermersch 2017** Vermersch P.; Bar-Or A.; Cree B. et al. The EXPAND study results: Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis, *European Journal of Neurology*. Conference: 3rd Congress of the European Academy of Neurology. Netherlands. 24 (Supplement 1) (pp 44), 2017. Date of Publication: July 2017
- Ahrweiller 2019** Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, Bajoux E, Leray E, Michel L, Edan G, Kerbrat A. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 May 16:1352458519848090. doi: 10.1177/1352458519848090. [Epub ahead of print]
- Degenhardt 2009** Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009 Dec;5(12):672-82.

- ICER 2019** Sharaf RN, Synnott P, Chapman R, Samur S, Adair E, Rind D, Pearson S, Bloudek L, Carlson JJ. Siponimod for the Treatment of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review; date of publication: May 2, 2019. Dostęp online: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/10/ICER_MS_Evidence_Report_050219.pdf
- Kuhle 2015** Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, Gugleta K, Ecsedi M, Lienert C, Amato MP, Baum K, Buttmann M, Bayas A, Brassat D, Brochet B, Confavreux C, Edan G, Färkkilä M, Fredrikson S, Frontoni M, D'Hooghe M, Hutchinson M, De Keyser J, Kieseier BC, Kümpfel T, Rio J, Polman C, Roulet E, Stolz C, Vass K, Wandinger KP, Kappos L; European Long-term Follow-up Study Group in Interferon β -1b in Secondary-progressive Multiple Sclerosis. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon β -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(4):533-43.
- Orme 2007** Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R; The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health.* 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document Siponimod. November 2019. Dostęp online: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/siponimod-psd-november-2019.pdf>
- Scalfari 2013** Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013 Jul 9;81(2):184-92.