



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 77/2020 z dnia 26 października 2020 roku  
w sprawie oceny leku Mayzent (siponimod) w ramach programu  
lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia  
rozсіяnego (ICD-10 G35)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

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

*w ramach programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem dalszego obniżenia ceny leku [redacted] w oparciu o efekty kliniczne terapii [redacted]*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

*- Ad. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu – [redacted]*

*- Ad. Określenie czasu leczenia w programie – zastąpienie zapisu [redacted]*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Wniosek dotyczy zastosowania siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (SM). Wnioskowane wskazanie jest zgodne*



z zarejestrowanym wskazaniem dla leku. Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego występuje w przebiegu rzutowo-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS). Charakteryzuje się stałym pogłębianiem deficytów neurologicznych prowadzących do trwałej niesprawności. Pomimo stosunkowo licznych leków dostępnych do leczenia postaci RRMS, dostępne opcje terapeutyczne w przypadku postaci wtórnie postępującej są bardzo skromne.

#### Dowody naukowe

Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo siponimodu pochodzą z jednego randomizowanego badania III fazy (badanie EXPAND) oraz jego fazy przedłużonej, w którym w grupie kontrolnej stosowano nieaktywne placebo. Do badania włączono 1651 dorosłych pacjentów z rozpoznaną wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (1105 do grupy otrzymującej siponimod, 546 do grupy otrzymującej placebo), w większości pacjenci byli uprzednio leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (78% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie z powodu SM, głównie interferony oraz octan glatirameru). Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z wynikiem w skali EDSS pomiędzy 3 a 6,5 bez stwierdzonego rzutu choroby w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.

Wyniki badania wykazały istotne różnice na korzyść siponimodu w porównaniu z placebo pod względem 3 – CDP (czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności), redukcja ryzyka o 21% ([HR] 0,79,  $p=0,0134$ ), różnica bezwzględna w porównaniu z placebo 5,4%. W podgrupie pacjentów z chorobą aktywną (definiowanej jako pacjenci z nawrotem choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie i (lub) wyjściową obecnością zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu), leczonych siponimodem, uzyskano zbliżony wynik - 3- CDP redukcja ryzyka o 31% w porównaniu z placebo ([HR] 0,69; 95% CI: 0,53, 0,91).

Analiza podstawowego drugorzędowego punktu końcowego (czasu do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu na odcinku 7,5 m w stosunku do stanu wyjściowego, T25W), nie była istotna (zmniejszenie ryzyka o 6%;  $p=0,4398$ ). Drugi kluczowy drugorzędowy punkt końcowy oceniający zmianę w objętości zmian zapalnych wykazał różnicę na korzyść grupy aktywnie leczonej w porównaniu z placebo, jednakże ze względu na hierarchiczne testowanie zależności wynik należy traktować z należytą ostrożnością. Wyniki oceny pozostałych punktów końcowych, takich jak: procentowa zmiana w objętości mózgu, roczny wskaźnik rzutów, zmiany w badaniu MRI, 6 CDP, wskazywały na istotne korzyści, w porównaniu z placebo. Jednakże w tym przypadku nie stosowano korekty ani ze względu na hierarchiczne testowanie zależności ani wielokrotne porównania.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie leku wiązało się z występowaniem działań niepożądanych u większości pacjentów. Najczęściej występującymi zaburzeniami były zaburzenia funkcji wątroby, infekcje oraz nadciśnienie tętnicze. Szczególnej uwagi podczas stosowania leku, poza działaniami związanymi z obniżeniem aktywności układu immunologicznego) wymagają kwestie związane z obrzękiem plamki żółtej (przypadki występujące zazwyczaj na początku leczenia) jak również potencjalny wpływ leku na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Wytyczne kliniczne polskie jak i zagraniczne dotyczące leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego nie odnoszą się do stosowania siponimodu, jednakże zostały wydane przed zarejestrowaniem leku we wnioskowanym wskazaniu. Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują w terapii przede wszystkim stosowanie INFβ-1a lub IFNβ-1b, a także mitoksantronu. Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie popierają finansowanie wnioskowanej technologii.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie siponimodu w miejsce BSC jest

w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Mayzent, spowoduje

Rekomendacje refundacyjne NICE 2020, SMC 2020, CADTH, 2020 były pozytywne z ograniczeniami natomiast AWMSG, 2020, HAS, 2020, PBAC, 2019 negatywne. W rekomendacjach pozytywnych wskazywano na brak dostępnych opcji terapeutycznych dla wnioskowanej populacji a także na wpływ leku na progresję choroby pod warunkiem obniżenia ceny leku. Z kolei rekomendacje negatywne wskazują na niepewny efekt kliniczny wnioskowanej technologii oraz brak dowodów na przewagę nad komparatorami.

#### Główne argumenty decyzji

Siponimod jest lekiem wykazującym efektywność w leczeniu SPMS, dla której opcje terapeutyczne są bardzo skromne. Wyniki badania rejestracyjnego wskazują na efektywność leku w zakresie spowolnienia postępu choroby a także zmniejszenie aktywności zapalnej. Jednakże należy zauważyć, że nie przeprowadzono bezpośredniego porównania siponimodu z aktywnym

*komparatorem (w grupie kontrolnej badania podawano placebo). Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia wskazują na jego akceptowalny profil. Niemniej wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że lek*

*W związku z powyższym Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem w oparciu o znacznie większe obniżenie ceny lub o efekt kliniczny terapii.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.34.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Mayzent (siponimod) w ramach programu lekowego »Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)«”, data ukończenia: 15 października 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 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 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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