

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

SIPONIMOD

INDICAȚIE

- tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii*

Data depunerii dosarului

09.02.2021

Număr dosar

3262

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Siponimod
1.2. DC: Mayzent 0,25 mg și 2 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: LO4AA42
1.4. Data eliberării APP: 13.01.2020
1.5. Deținătorul de APP: Novartis Pharma Services România SRL
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică		Comprimate filmate
Concentrații		0,25 mg și 2 mg
Calea de administrare		orală
Mărimea ambalajului pentru Mayzent 0,25 mg comprimate filmate	Pachete/kituri de titrarea câte 12 comprimate filmate în blist. PA/Al/PVC/Ai în portofel	
Mărimea ambalajului pentru Mayzent 0,25 mg comprimate filmate	Cutie cu blist. PA/Al/PVC/Ax120 comprimate filmate	
Mărimea ambalajului pentru Mayzent 2 mg comprimate filmate	Cutie cu blist. PA/Al/PVC/Ax28 comprimate filmate	

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 07.05.2021

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mayzent 0,25 mg comprimate filmate		1637,65 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mayzent 0,25 mg comprimate filmate		136,47 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mayzent 0,25 mg comprimate filmate		9471,72 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mayzent 0,25 mg comprimate filmate		78,931 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mayzent 2 mg comprimate filmate		8701,20 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mayzent 2 mg comprimate filmate		310,75 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Mayzent

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Mayzent este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă	Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 .	Tratament cronic.

evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii	Tratamentul trebuie început cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile. Tratamentul începe cu 0,25 mg o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doze cu administrare o dată pe zi de 0,5 mg în ziua 3, 0,75 mg în ziua 4 și 1,25 mg în ziua 5, pentru a se atinge doza prescrisă de siponimod de întreținere a pacientului cu începere din ziua 6. În primele 6 zile de la începerea tratamentului, doza zilnică recomandată trebuie administrată o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente. Doza recomandată de întreținere este de 1 mg administrat o dată pe zi (4 x 0,25 mg) la pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.	
--	---	--

Informații suplimentare din RCP

Vârstnici

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă. Studiile clinice au inclus pacienți cu vârsta de până la 61 ani. Siponimod trebuie utilizat cu precauție la vârstnici din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitate.

Insuficiență renală

Pe baza studiilor farmacologice clinice, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh). Cu toate că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, trebuie procedat cu precauție când se începe tratamentul la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siponimod la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DC Mayzent 0,25 mg și 2 mg comprimate filmate, având indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul nefavorabil rambursării acordat la data de 22 iulie 2020, beneficiul terapeutic asociat terapiei cu Mayzent fiind considerat de către experții francezi ca fiind **insuficient** pentru a justifica rambursarea. Următoarele medicamente au fost considerate comparatori relevanți pentru siponimod: cladribina, ocrelizumab, interferon-β 1b și interferon-β 1a.

2.2 NICE

Siponimod a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice, iar raportul a fost publicat în data de 18 noiembrie 2020.

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Anglia a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare al DCI Siponimod utilizată ca terapie pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii cu aviz **pozitiv** de rambursare (TA656) **fără restricții** față de RCP.

2.3 SMC

Pe site-ul Scottish Medicines Consortium (SMC) a fost publicat raportul în data de 12 octombrie 2020 pentru medicamentul siponimod utilizată ca terapie pentru pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii cu **aviz pozitiv de rambursare** (SMC 2265) **fără restricții** față de RCP.

2.4 IQWiG

Beneficiul terapeutic adițional nu este dovedit pentru medicamentul siponimod și care a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, la solicitarea Comitetului Federal Comun (GBA), în conformitate cu articolul 35a SGB V la data de 16 iulie 2020.

Raportul IQWiG menționează că decizia privind existența unui beneficiu adițional adus de terapia cu siponimod este atribuită Comitetului Federal Comun.

2.5 G-BA

Conform rezoluției Comitetului Federal Comun din Germania din data de 20 august 2020, terapia cu siponimod **nu aduce un beneficiu suplimentar** pentru pacienții adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI Siponimod este rambursat în procent de 100% în **14** state din cele 27 membre ale Uniunii Europene: Austria, Croația, Republica Cehă , Estonia, Germania, Slovenia, Olanda, Luxemburg , Suedia, Italia, Spania, Danemarca, Letonia și Marea Britanie.

4. EVALUAREA EUNETHTA A DCI SIPONIMOD PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Scleroza multiplă (SM) este o boală cronică a sistemul nervos central (SNC), mediată imun, caracterizată prin inflamație, demielinizare și modificări degenerative, inclusiv distrucție neuroaxonală și atrofie progresivă .

Etiologia exactă a SM este necunoscută, deși au fost identificați o serie de factori de risc genetici și de mediu asociați cu dezvoltarea SM . Scleroza multiplă secundar progresivă (SMSP) apare după un curs inițial de boală recurentă și o proporție mare de pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) continuă să dezvolte SMSP.

Agravarea treptată a SMSP poate apărea cu sau fără noi evenimente inflamatorii asociate. În majoritatea contextelor clinice, SMSP este diagnosticată retrospectiv pe baza unui istoric de agravare treptată după recăderile inițiale, cu sau fără exacerbări acute în timpul progresiei. Trecerea de la SMRR la SMSP are loc de obicei în decurs de 10-20 de ani de la debutul bolii .

Cursul bolii în SMSP poate fi clasificat în continuare ca fiind caracterizat fie prin activitate inflamatorie (așa numita SMSP „activă”), fie prin lipsa activității inflamatorii (așa numita SMSP „inactivă”), pe baza prezenței sau absenței recedivelor clinice (evaluate cel puțin anual) și / sau a semnelor de activitate imagistică evidențiate prin rezonanță magnetică (IRM) (leziuni cu priză de contrast, leziuni T2 noi sau creșterea volumului leziunilor) .

Există numeroase terapii de modificare a evoluției bolii (DMT) indicate pentru tratamentul SMRR (glatiramer acetat, medicamente pe bază de interferon-beta (β), cladribină, dimetil fumarat, fingolimod, teriflunomidă, alemtuzumab, mitoxantronă, natalizumab, ocrelizumab), unele dintre aceste terapii (DMT) fiind autorizate pentru „SM recurentă”, care include SMSP „activă”. Interferonul- β -1b este singurul tratament modificador al evoluției bolii autorizat în mod specific pentru tratamentul SMSP cu boală activă, evidențiată prin recidive. Conform studiilor privind practica clinică, tratamente modifcatoare ale evoluției bolii sunt adesea utilizate la pacienții cu SMSP cu evidențe de activitate a bolii, dar nu există consens cu privire la alegerea optimă a tratamentului. În general, există foarte puține tratamente eficiente disponibile pentru scleroza multiplă secundar progresivă (SMSP).



MEDICAMENTUL EVALUAT

Siponimod (Mayzent) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu SMSP cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii. Siponimod este un modulator al receptorului sfingozin-1-fosfat (S1P) care leagă selectiv doi din cei cinci receptori cuplați la proteina G (GPCR) pentru S1P, și anume S1P1 și S1P5. Acționând ca un antagonist funcțional asupra receptorilor S1P1 de pe limfocite, siponimod previne ieșirea acestora din ganglionii limfatici, reducând recircularea celulelor T în SNC și limitând astfel inflamația la nivel central.

Siponimod are activitate similară cu fingolimod, un alt modulator al receptorului S1P aprobat pentru SMRR [4]. Cu toate acestea, în comparație cu fingolimodul, care la doze farmacologice este selectiv și pentru receptorii S1P3 și S1P4, are un timp de înjumătățire mai lung și este administrat ca prodrug. Programul de dezvoltare clinică pentru siponimod a cuprins două studii controlate, inclusiv un studiu de fază III, controlat cu placebo, la pacienți cu SMSP. Eficacitatea siponimodului comparativ cu placebo a fost demonstrată la un subgrup de pacienți cu boală activă, dar nu la cei fără recurențe și activitate focală evidențiată prin IRM. Siponimod este prezentat sub formă de comprimate filmate, tratamentul începând cu o doză de 0,25 mg o dată pe zi în prima și a doua zi, după care crește treptat până la o doză de întreținere de 2 mg o dată pe zi, începând cu ziua a șasea. Sunt necesare ajustări ale dozelor la anumiți pacienți cu status specific de metabolizator CYP2C9. Detalii pot fi găsite în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

OBIECTIV ȘI SCOP

Scopul acestei evaluări EUnetHTA a fost de a compara eficacitatea clinică și siguranța siponimodului în raport cu comparatorii relevanți, în populațiile țintă de pacienți.

Populațiile țintă de pacienți și comparatorii relevanți (pe baza cerințelor partenerilor EUnetHTA) sunt definite în domeniul de evaluare a proiectului în tabelul 1.

Tabel 1. Scopul evaluării (corespunzător Tabelului 0.1. din Raportul EUnetHTA, pagina 11)

Descriere	Domeniul de evaluare		
PICO (Patients, Intervention, Comparators, Outcomes)			
Populație	Pacienți adulți cu SMSP clasificați ca activi, după cum reiese din prezența recurențelor și / sau a semnelor de activitate imagistică obiectivată prin examen IRM (leziuni T1 evidențiate cu Gd sau leziuni T2 active noi sau în creștere)		
Intervenție	Siponimod în combinație cu cel mai bun tratament de susținere*		
Comparație	• Interferon-β-1a sau β-1b plus cel mai bun tratament de susținere* • Mitoxantronă plus cel mai bun tratament de susținere* • Ocrelizumab plus cel mai bun tratament de susținere* • Natalizumab plus cel mai bun tratament de susținere* • Fingolimod plus cel mai bun tratament de susținere* • Cladribină plus cel mai bun tratament de susținere* • Rituximab plus cel mai bun tratament de susținere*		
Rezultate	Criterii de eficiență	Valoare ^b	Importanța relativă
	Confirmarea progresiei dizabilității la șase luni ^a	9	critic
	Alte măsuri ale progresiei dizabilității (de exemplu, progresia confirmată a dizabilității (CDP) la trei luni, timpul până la CDP, testul cronometrat de mers pe o distanță de 7,62 m (25 picioare) (Timed 25-Foot Walk Test - T25FW), testul cu 9 găuri (Nine-Hole Peg Test), Scala de Mers pentru Scleroză Multiplă (MS Walking Scale MSWS-12), rata de pacienți care sunt limitați la utilizarea scaunului cu roțile, progresia la testul PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), sau Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVM-T-R)	8	critic
	Simptome ^a (de exemplu, oboseală și disfuncții cognitive, intestinale și vezicale)	7	important
	Recurență clinică (de exemplu, rata anualizată a recidivelor, proporția pacienților fără recidive)	7	important
	Mortalitate	9	critic
	Calitatea vieții legată de sănătate (HRQoL) (de exemplu, European Quality of Life-5 Dimensions - 5 dimensiuni (EQ-5D), Scala de impact a sclerozei multiple (MSIS-29)	9	critic
	IRM – măsurarea imagistică a activității și încărcării leziunilor inflamatorii (leziuni T1 captante de Gadolinium, leziuni T2 noi sau în creștere, volum cerebral)	5	important
	Absența semnelor de activitate a bolii (NEDA; absența progresiei, recidivelor și activității IRM)	5	important
	Siguranță		
	Evenimente adverse ^a	6	important

	Evenimente adverse severe	8	critic
	Evenimente adverse care au condus la întreruperea tratamentului	7	critic
	Mortalitatea legată de tratament	9	critic
Design-ul studiului	Studii clinice controlate randomizate		

* Cel mai bun tratament de susținere (BSC-Best Supportive Care) este definit ca managementul simptomatic al bolii prin terapie fizică ținută și intervenții simptomatice farmacologice, cum ar fi fampridina pentru dificultățile de mers și baclofen sau tizanidină pentru spasticitate. Terapiile care modifică evoluția boala (DMT) sunt excluse din cel mai bun tratament de susținere (BSC).

^a Rezultate care sun corelate cu aspecte evidențiate în mod special de către organizațiile de pacienți.

^b Conform metodologiei GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, ca prim pas în procesul de evaluare a medicamentelor, autorii unei evaluări trebuie să facă o clasificare preliminară a importanței rezultatelor selectate. Rezultatele au fost evaluate pe o scară 1-9, în care rezultatele critice au fost marcate cu 7-9, rezultatele importante au fost marcate cu 4-6, iar rezultatele neimportante au fost marcate cu 1-3. Fiecare autor (din echipa de autori) a evaluat fiecare rezultat separat, iar scorul final a fost media aritmetică (media setului de valori numerice, calculate prin adăugarea lor împreună și împărțirea la numărul de termeni din set) a scorurilor atribuit de trei autori. De asemenea, autorii au luat în considerare perspectivele pacienților exprimate în faza de definire a scopului studiului.

O revizie sistematică cuprinzătoare a literaturii medicale (SLR) a fost efectuată pentru a include toate studiile relevante care ar putea susține această evaluare. Evaluarea finală se abate de la ceea ce a fost planificat în documentul de definire a scopului, după cum urmează:

- Nu s-au efectuat comparații între siponimod și mitoxantronă. Datorită riscului de evenimente adverse, inclusiv cardiotoxicitate și risc de cancer, asociat mitoxantronei, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a considerat că siponimodul nu ar fi o alternativă a acesteia în practica clinică și, prin urmare, mitoxantrona a fost exclusă de pe lista comparatorilor. Mitoxantrona este într-adevăr indicată numai pentru tratamentul pacienților cu SM în care nu există opțiuni terapeutice alternative în conformitate cu rezultatul unei proceduri sub articolul 30 din Directiva 2001/83 / CE: cu referire la Novantrone și denumirile asociate . Luând în considerare acest lucru, echipa de autori a decis să accepte excluderea mitoxantronei, având în vedere utilizarea sa extrem de limitată în practica clinică din Europa.

METODE

Evaluarea se bazează pe datele și analizele incluse în dosarul pregătit de DAPP. În timpul evaluării, a fost verificat nivelul de acoperire al datelor și analizelor din dosarul depus. În plus, metodele de analiză și sinteză a datelor folosite de către DAPP au fost verificate în raport cu cerințele pentru dosarul de depunere și cu instrucțiunile aplicabile EUnetHTA, și evaluate în ceea ce privește validitatea științifică.

Informațiile utilizate pentru evaluarea eficacității și siguranței clinice au fost extrase din dosarul de aplicație, din raportul studiului clinic (CSR) EXPAND, din raportul tehnic al reviziei sistematice de literatură (SLR), din rapoartele tehnice privind comparațiile indirecte între tratamente (ITC) și din comparațiile simulate între tratamente (STC), evaluarea fezabilității, raportul pentru comparațiile indirecte ajustate (matching adjusted indirect comparison - MAIC), inclusiv codul de analiză furnizat de DAPP și Raportul Public European de Evaluare (EPAR).

REVIZIA SISTEMATICĂ DE LITERATURĂ ȘI SELECTAREA STUDIILOR

O revizie sistematică de literatură (SLR) a fost inițial întreprinsă de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a identifica toate studiile controlate randomizate (RCT) relevante care evaluează eficacitatea și siguranța terapilor de modificare a evoluției bolii (DMT) pentru tratamentul SMSP. Baza de evidențe cu privire la siponimod a fost revizuită de echipa de autori. Strategiile de cercetare și rezultatele obținute au fost verificate de către echipa de autorizare, pentru a fi adecvate. Deoarece nu au fost identificate deficiențe majore în strategia de cercetare a DAPP, nu au fost efectuate căutări suplimentare.

RISCU DE EROARE / NIVELUL DOVEZILOR

Instrumentul de evaluare a calității dezvoltat de Cochrane Collaboration (versiunea 5.0.1; ediția din 2008 re editată în august 2012) [8] a fost utilizat pentru a evalua calitatea dovezilor în studiile controlate randomizate (RCTs). Riscul de eroare pentru șase domenii diferite a fost evaluat de doi evaluatori care au lucrat independent, și care au ajuns apoi la un consens.

Instrumentul de evaluare a calității dezvoltat de GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, a fost utilizat pentru a clasifica certitudinea dovezilor în funcție de rezultat, pentru fiecare comparație.

ANALIZA DATELOR

Eficacitatea și siguranța siponimodului au fost evaluate în studiul de fază III randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo EXPAND .

Comparatorul din acest studiu (placebo) nu a fost inclus în analiza PICO a acestei evaluări, iar studiul a fost realizat la o populație mai largă decât populația de interes în această evaluare. Analiza post-hoc a subgrupului EXPAND a constituit baza dovezilor pentru siponimod în SMSP „activă”. Niciunul dintre studiile comparative identificate de revizia sistematică de literatură a DAPP nu a specificat un subgrup SMSP „activă” definit de prezența recurențelor clinice evaluate cel puțin anual și / sau activitatea IRM, pentru populația de interes în această evaluare.

În absența unor comparații directe între siponimod și comparatorii relevanți din populația de interes, s-a dovedit necesară evaluarea eficacității relative a siponimodului și a comparatorilor prin comparații indirecte ale tratamentelor (ITC). Fezabilitatea efectuării comparațiilor indirecte între tratamente, pentru obținerea efectelor relative ale siponimodului versus comparatorii, prin comparatorul comun placebo, a fost evaluată pe baza numărului de studii disponibile, a design-ului acestora și a caracteristicilor pacienților.

Comparațiile indirecte specifice subgrupurilor [10] au fost realizate folosind subgrupuri „SMSP cu recurențe” derivate din datele individuale ale pacienților (IPD - individual patient data) în studiul EXPAND pentru a se potrivi definițiilor subgrupurilor și rezultatelor studiilor comparative.

În sprijinul acestei abordări, DAPP a prezentat o analiză prin care s-au constatat rezultate similare în subgrupurile „active” și „cu recurențe” în ceea ce privește progresia confirmată a dizabilității (CDP) evaluată la trei luni și la șase luni, comparativ cu placebo. În timp ce analize similare nu au fost disponibile pentru studii comparative, echipa de autori a considerat că aceasta abordare este una rezonabilă. Cu toate acestea, în ciuda caracterului rezonabil al abordării, autorii consideră că acest argument poate să nu fie valabil pentru fiecare comparație, având în vedere definiția variabilă a „recurențelor” din studiile comparative și că definițiile diferite împiedică interpretarea și validitatea externă a rezultatelor, în special în ceea ce privește populațiile cărora li se aplică.

Meta-analiză de tip rețea (NMA) poate fi utilizată pentru a face comparații între tratamente multiple. NMA este utilă în mod particular atunci când tratamentele au fost comparate direct în studii clinice randomizate (RCTs), dar există și dovezi indirecte printr-un comparator comun care poate fi utilizat pentru a consolida efectele relative estimate. Totuși, deoarece siponimodul poate fi asociat cu comparatorii prin intermediul brațului placebo și nu au fost disponibile dovezi suplimentare, rezultatele NMA ar fi identice cu cele de la comparațiile indirecte (ITCs). Prin urmare, meta-analiza nu a fost considerată necesară, iar rezultatele comparației indirecte (ITC) au fost considerate suficiente.

Pentru a se adapta la orice potențial dezechilibru al caracteristicilor pacienților în cadrul studiilor, a fost evaluată fezabilitatea metodelor de ajustare a populației, cum ar fi Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) sau Simulated treatment comparisons (STC). Cu toate acestea, nu au existat suficiente informații cu privire la caracteristicile de bază ale subgrupurilor populației cu recurențe în studiile comparative, care să permită efectuarea acestor analize. Prin urmare, nu au putut fi aplicate metode de ajustare a populației în subgrupul SMSP „cu recurențe”

DAPP a efectuat analize auxiliare în populația globală („activă” și „inactivă”) a SMSP: au fost efectuate comparații între siponimod și comparatori utilizând MAIC, comparații indirecte (ITC), NMA și STC (Simulated treatment comparisons).

IMPLICAREA PACIENȚILOR

EUnetHTA a efectuat un apel deschis pentru opinia pacienților. Întrebările s-au bazat pe modelul de chestionar internațional Health Technology Assessment (HTAi) și au obținut opiniile pacienților și ale îngrijitorilor cu privire la modul în care trăiesc cu boala, rezultatele importante care trebuie luate în considerare în această evaluare și așteptările cu privire la medicamentul evaluat. Patru organizații de pacienți au completat sondajul, și anume Societatea de SM din Slovacia, Societatea de SM din Rusia, Smaragd Sclerosis Multiplexes Betegek Egyesülete (Ungaria) și Združenie Sklerosis multiplex Nádej (Slovacia).

În plus, EUnetHTA a contactat organizațiile de pacienți care au răspuns la apelul deschis pentru a cere contribuții cu privire la clasamentul rezultatelor. Niciuna dintre organizațiile de pacienți nu a răspuns acestei cereri suplimentare de informații.

Informațiile primite ca urmare a apelului deschis au fost utilizate pentru a fundamenta scopul acestei evaluări, în mod special rezultatele care trebuie luate în considerare. În analiza PICO (Tabelul 1), rezultatele legate de aspecte evidențiate în mod special de organizațiile de pacienți sunt marcate cu a “superscript” (“a”).

S-au primit comentarii cu privire la modul în care SMSP afectează aparținătorii / îngrijitorii neplătiți. Chiar dacă această evaluare se va concentra pe rezultatele relevante pentru pacienți, costurile (umane și financiare) pentru aparținători / îngrijitori neplătiți pot fi cuprinse într-o evaluare economică efectuată la nivel național care să includă și perspectiva socială.

REZULTATELE

OBȚINEREA INFORMAȚIILOR ȘI STUDIILE INCLUSE ÎN EVALUARE

În revizia sistematică de literatură (SLR) au fost identificate 23 de studii controlate randomizate (RCT) care au fost luate în considerare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, pentru includere în evaluare. Nu au existat studii derulate în mod specific pe populația de interes, cea cu SMSP evidențiată prin recidive sau prin semne de activitate inflamatorie. Patru studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo au fost derulate în rândul pacienților cu SMSP (activă și inactivă) și au generat rezultate pentru un subgrup de pacienți cu recidive, pentru trei terapii modificatoare ale evoluției bolii, comparativ cu placebo - siponimod (EXPAND), interferon- β -1a (Nordic SPMS Study , SPECTRIMS) și interferon- β -1b (European Study) (Tabel 4.2 din Raportul EUnetHTA, pagina 42). Informațiile privind caracteristicile inițiale pentru subgrupul de pacienți cu SMSP “activă” nu au fost disponibile pentru comparatorii din studii (Tabel 4.7 din raportul EUnetHTA, pagina 48), de aceea am prezentat în schimb caracteristicile populației globale cu SMSP (Tabel 4.8 din raportul EUnetHTA, pagina 49).

Studiile excluse din analiză au înrolat pacienți cu sindrom clinic izolat, SMRR (scleroză multiplă recurent-remisivă) și SMR (scleroză multiplă recurentă). Trei studii adiționale (ASCEND [18], North American Study , și IMPACT ; Tabel 4.3 din Raportul EUnetHTA) au inclus populație cu SMSP, însă nu au avut informații despre pacienți cu boală activă, așadar au fost incluse doar în analizele auxiliare (Secțiunea 4.8 din raportul EUnetHTA).

Nu s-au putut extrage date relevante pentru a efectua câteva din comparațiile planificate. Astfel:

- Comparațiile nu au fost posibile între siponimod și ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribină și rituximab, în populația de interes

- În rândul populației de interes nu au fost evaluate următoarele – eficacitatea relativă a siponimodului în ceea ce privește simptomele de SM, mortalitate, calitatea vieții legată de sănătate (HRQoL), activitatea inflamatorie IRM,

lipsa evidențelor de activitate a bolii, evenimente adverse, evenimente adverse grave, întreruperea tratamentului din cauza efectelor adverse și mortalitatea legată de tratament.

RISCU DE EROARE / NIVELUL DOVEZILOR

Calitatea dovezilor a fost catalogată de echipa de autori ca fiind foarte scăzută pentru toate comparațiile. Riscul de eroare din cauzei pierderii caracterului de anonimitate ("unblinding") a participanților și/sau evaluatorilor rezultatelor a fost neclar pentru toate studiile. În cazul studiului EXPAND, acest lucru s-a întâmplat din cauza deviației de la procedurile de derulare a unui studiu în orb în ceea ce privește evaluatorii de EDSS (Expanded Disability Status Scale), ceea ce a dus la un acces temporar la informații anonimizate ("unblinding information"). În timp ce analizele de sensibilitate, care au exclus pacienții potențial afectați de pierderea anonimității ("unblinding"), au adus un grad de siguranță în plus, potențialul de afectare a rezultatelor nu poate fi exclus complet.

În cazul studiilor comparatorului, efectele adverse ale interferonului sunt bine cunoscute, ceea ce a ridicat problema codificării unor participanți și afectarea derulării studiilor în orb. Mai mult, nu a fost clar dacă orbirea ("blinding") investigatorilor era adecvată.

În studiul EXPAND, doar 737/1.105 (66,7%) pacienți din grupul cu siponimod și 322/546 (59,0%) pacienți din grupul placebo au finalizat participarea în studiul dublu-orb.* Deși motivele pentru întrerupere au părut a fi echilibrate între brațele de tratament din studiul EXPAND, rata ridicată de întrerupere prematură, care a fost mai mare decât proporția pacienților cu evenimente de progresie confirmată a dizabilității (CDP) la 6 luni, a fost considerată o problemă și un risc potențial de afectare a rezultatelor studiului.

*Notă Novartis: De menționat că 81,7% pacienți (903/1105) din grupul siponimod și 77,7% pacienți din grupul placebo (424/546) au finalizat studiul, respectiv faza dublu-orb, faza de extensie și schema prescurtată de vizite. (Raportul EUnetHTA)

Atât studiul SMSP Nordic, cât și studiul European au fost încheiate în urma publicării rezultatelor negative din studiul SPECTRIMS în cazul studiului SMSP Nordic și în urma unei analize intermediare care prezintă beneficii în cazul studiului European. În ambele cazuri, această finalizare timpurie a fost considerată un risc potențial de afectare a rezultatelor studiului.

Deoarece niciunul dintre studii nu a raportat caracteristicile inițiale ale subgrupurilor cu recidive, nu a fost posibil să se evalueze gradul de comparabilitate a populațiilor cu recidive între studii. Prin urmare, „presupunerea similarității”, pe care se bazează validitatea comparațiilor indirecte, nu s-a putut verifica.

În populația cu SMSP cu recidive, a fost posibil să se compare doar următoarele:

- Siponimod vs interferon- β -1a 44 μ g de 3 ori pe săptămână, subcutanat (SC) (SPECTRIMS), pentru rezultatul privind progresia confirmată a dizabilității la 3 luni (CDP-3);

- Siponimod vs interferon- β -1a 22 μ g de 3 ori pe săptămână, SC (SPECTRIMS), pentru rezultatul privind recurențele (recidivele) clinice;
- Siponimod vs interferon- β -1a 22 μ g o dată pe săptămână, SC (Nordic SPMS Study), pentru rezultatul privind timpul până la progresia confirmată a dizabilității la 6 luni (CDP-6);
- Siponimod vs interferon- β -1b 250 μ g o dată la două zile, SC (European Study), pentru rezultatul privind procentul de pacienți cu progresie confirmată a dizabilității la 3 luni (CDP-3).

Din cauza lipsei datelor privind rezultatele în populația de interes din studiile comparative, nu a fost posibil să se compare efectele tratamentului siponimodului cu cele ale comparatorilor pentru oricare dintre următoarele rezultate: simptome ale sclerozei multiple, mortalitate, calitatea vieții legate de sănătate (HRQoL), activitatea inflamatorie a bolii evidențiată la IRM, NEDA (no evidence of disease activity - absența evidențelor de activitate a bolii), evenimente adverse, evenimente adverse grave, întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse și mortalitatea asociată tratamentului.

REZULTATELE PRIVIND EFICACITATEA CLINICĂ

Comparațiile indirecte Bucher (ITCs) (Tabelul 2 – corespunzător Tabelului 0.2. din Raportul EUnetHTA, pagina 16) sugerează următoarele în ceea ce privește siponimod:

- În comparație cu interferonul- β -1a 22 μ g o dată pe săptămână, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește riscul de evenimente cu progresie confirmată a dizabilității la 6 luni (Rata Riscului HR 0,70; IC 95% 0,43-1,15);
- În comparație cu interferonul- β -1b 250 μ g la două zile, nu a existat o diferență semnificativă statistic în proporția pacienților cu evenimente cu progresie confirmată a dizabilității la 3 luni (HR față de Riscul Relativ RR 0,81; IC 95% 0,57 până la 1,15);
- În comparație cu interferonul- β -1a 44 μ g de trei ori pe săptămână, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește riscul de evenimente cu progresie confirmată a dizabilității la 3 luni (CDP-3) (HR 0,88; IC 95% 0,55 până la 1,42);
- În comparație cu interferonul- β -1a 22 μ g de trei ori pe săptămână, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește riscul ratei anualizate de recidive, ARR (HR 1,10; IC 95% 0,65-1,87);
- În comparație cu interferonul- β -1a 44 μ g de trei ori pe săptămână, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește riscul ratei anualizate de recidive, ARR (HR 0,94; IC 95% 0,59 până la 1,49).

Tabel 2. Sumarul rezultatelor relative din populația SMSP cu recidive, utilizând comparația indirectă (ITCs) (corespunzător Tabelului 0.2. din Raportul EUnetHTA, pagina 16)

Comparator	Administrare	Studiu ID	Ipoteze notabile	Rezultate pe subgrupuri - comparație indirectă (ITC): Siponimod vs comparator (95% CI)				Nivelul dovezilor*
				Tip	Valoare	No. studii	No. participanți	
Timpul până la Confirmarea Progresiei Dizabilității (CPD) la 6 luni în subgrup: pacienți cu recidive în perioada de 4 ani dinaintea studiului								
Rebif® (SC IFN-β-1a)	22 µg o dată pe săpt	Nordic SPMS Study	-	HR	0.70 (0.43 - 1.15)	2	EXPAND – 1651 Nordic SPMS – 371 Total: 2022	Foarte scăzut
Proporția pacienților cu CPD la 3 luni (33 luni) în subgrup: pacienți cu recidive în perioada de 2 ani dinaintea studiului								
Betaferon® (SC IFN-β-1b)	250 µg o dată la 2 zile	European Study	Imputarea datelor cenzurate pentru EXPAND: ultima observație raportată *	OR	0.88 (0.53 - 1.47)	2	EXPAND – 1651 European – 718 Total: 2369	Foarte scăzut
Betaferon® (SC IFN-β-1b)	250 µg o dată la 2 zile	European Study	Comparație între RR subgrup din European Study cu HR timp- până-la- eveniment sub- grup din EXPAND**	RR com- parat cu HR**	0.81 (0.57 - 1.15)	2	EXPAND – 1651 European – 718 Total: 2369	Foarte scăzut
Timpul până la CPD-3 în subgrup: pacienți cu recidive în perioada de 2 ani dinaintea studiului								
Rebif® (SC IFN-β-1a)	44 µg de trei ori pe săpt;	SPECTRIMS	-	HR	0.88 (0.55 - 1.42)	2	EXPAND – 1651 SPECTRIMS – 618 Total: 2269	Foarte scăzut
Rata anuală a recidivelor (ARR) în subgrup: pacienți cu recidive în perioada de 2 ani dinaintea studiului								
Rebif® (SC IFN-β-1a)	22 µg de trei ori pe săp	SPECTRIMS	SPECTRIMS: prezumția de valoare p=0.001 pentru RR,	Rate ratio	1.10 (0.65 - 1.87)	2	EXPAND – 1651 SPECTRIMS – 618 Total: 2269	Foarte scăzut
Rebif® (SC IFN-β-1a)	44 µg de trei ori pe săpt;	SPECTRIMS	pentru a calcula ÎI 95%†	Rate ratio	0.94 (0.59 - 1.49)	2	EXPAND – 1651 SPECTRIMS – 618	Foarte scăzut

Total: 2269

Sursa: adaptat după rapoartele tehnice furnizate de DAPP. Valoarea p nu a fost raportată de DAPP.
 * Ultima observație raportată: se presupune că au avut același status la momentul pacienților excluși (censored) la termenul limită (cut-off time-point) ca și în momentul când au fost excluși. De notat că analiza completă nu poate deriva din EXPAND IPD (individual patient data) din cauza volumului excluderilor (în analiza completă, pacienții excluși sunt îndepărtați din baza de date)
 ** Trebuie interpretat cu precauție.
 † Pentru analizele rezultatului privind ARR (Rata Anuală a Recidivelor) pentru subgrupul cu recidive din SPECTRIMS Aa fost nevoie de prezumția pentru valoare p (raportată ca * < 0.001 pentru ambele doze) pentru a calcula IÎ de 95%, care nu a fost raportat. S-a presupus că valoarea p a fost egală cu 0,001 pentru fiecare doză.
 ‡ Rezultatele privind Timpul până la CPD-3 nu au fost raportate pentru subgrupul cu doză de 22 μg în SPECTRIMS.
 A Conform cu metodologia GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Abrevieri: ARR=rata anuală a recidivelor; IÎ=interval de încredere (CI- confidence interval); HR=rata riscului (Hazard Ratio); IFN=interferon; OR=odds ratio (raportul cotelor); RR=risc relativ; SC IFNβ= interferon beta cu administrare subcutană

Diagnosticul tranziției de la forma activă de SMSP la forma non-activă poate fi dificil pentru specialiști în practica clinică. De aceea, raportul EUnetHTA a inclus rezultatele studiilor pentru populația globală cu SMSP, pentru o decizie informată cu privire la această populație care cuprinde ambele forme. Sumarul acestor rezultate se găsesc în Raportul EUnetHTA - ANEXA 6: Analiză auxiliară.

REZULTATE PRIVIND SIGURANȚA

Comparația dintre siponimod și comparatorii de interes în populația cu SMSP, forma activă

Revizia sistematică de literatură efectuată de Novartis (DAPP) nu a găsit nicio informație cu privire la efectul siponimod față de comparatorii selectați, în ceea ce privește evenimente adverse, evenimente adverse grave, evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului sau mortalitatea legată de tratament în populația SMSP forma activă. Prin urmare, nu a fost posibilă evaluarea siponimod în raport cu comparatorii selectați în ceea ce privește efectul asupra acestor parametri în populația de interes.

Comparația dintre siponimod și comparatorii de interes în populația SMSP globală

Datorită absenței datelor din studiile comparative, s-a efectuat o comparație indirectă neajustată pentru rezultatele privind siguranța în populația de interes, populația globală cu SMSP. Deși relevanța sa este limitată, a fost adăugat un tabel cu informațiile disponibile privind siguranța raportate în studiile EXPAND și studiile comparatoarelor (Tabelul 3 corespunzător cu Tabelul 0.3 din Raportul EUnetHTA, pagina 18).

Comparația dintre siponimod și placebo în populația globală cu SMSP (studiu EXPAND)

Deoarece nu au existat date relevante comparative privind siguranța între siponimod și comparatori, toxicitatea siponimodului poate fi evaluată numai folosind datele din studiul EXPAND (siponimod vs placebo; informații disponibile în ANEXA 5: EXPAND (Studiul A2304, pagina 114), din Raportul EUnetHTA. Evenimentele adverse au apărut mai frecvent în grupul cu siponimod decât în grupul placebo (88,7% vs 81,5%). Evenimentele adverse grave au fost, de asemenea, raportate mai frecvent în grupul cu siponimod decât în grupul placebo (17,9% vs 15,2%). Mai mulți pacienți au întrerupt definitiv medicamentul din studiu din cauza evenimentelor adverse în grupul cu siponimod (7,6% față de 5,1%). Evenimentele adverse de interes special care au fost raportate mai frecvent în grupul cu siponimod au fost reactivarea herpes zosterului (2,2% vs 0,7%), limfopenia (1,6% vs 0%), edemul macular (1,7% vs 0,2%) și creșterea transaminazelor hepatice (1,4% vs 0,6%). **Per ansamblu, informațiile obținute nu au ridicat preocupări speciale privind siguranța.**

Alte aspecte legate de siguranță

Siponimodul este metabolizat în principal prin CYP2C9. Într-un studiu de fază I pentru siponimod, subiecții cu genotipuri CYP2C9*2*3 sau CYP2C9*3*3 au avut o creștere de două, respectiv patru ori, în aria de sub curbă (ASC) și T_{1/2} comparativ cu pacienții cu genotip CYP2C9*1*1 (metabolizator extensiv). De asemenea, parametrii farmacocinetici

pentru metabolizii M3 și M5 au fost întârziați sau mai mici la subiecții cu polimorfism CYP2C9*3*3 comparativ cu cei cu genotipul CYP2C9*1*1.

În studiile de fază I, pacienții cu genotipul CYP2C9*3*3 au avut o frecvență cardiacă mai mică cu ~ 3 bpm în fiecare zi de titrare crescută, comparativ cu cei cu genotipul CYP2C9*1*1. De asemenea, pacienții cu 9 | 12 genotipuri CYP2C9*2*3 și CYP2C9*3*3 au avut un procent mai mic de limfocite decât metabolizatorii rapizi (CYP2C9*1*1). Riscul de edem macular a fost, de asemenea, mai mare la metabolizatorii deficitari.

Pe baza riscului anticipat ridicat de expunere cronică, acei pacienți cu polimorfism CYP2C9*3*3 (metabolizatorii deficitari) nu au fost incluși în studiul EXPAND. Astfel, siponimodul nu trebuie utilizat la pacienții cu polimorfism CYP2C9*3*3.

La pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3, doza de întreținere recomandată este de 1 mg o dată pe zi.

Prin urmare, utilizarea siponimodului necesită determinarea genotipurilor CYP2C9.

Tabel 3. Evenimente adverse (EA) la nivelul populației globale cu SPMS (corespunzător Tabelului 0.3. din Raportul EUnetHTA, pagina 18)

Rezultate privind siguranța	EXPAND		SPECTRIMS			European Study		North American Study		ASCEND		IMPACT		Nordic SPMS Study	
	Siponimod (n=1099) n (%)	Placebo (n=546) n (%)	IFN-β-1a 22 μg (n=209) n (%)	IFN-β-1a 44 μg (n=204) n (%)	Placebo (n=205) n (%)	IFN-β-1b (250 μg) (n=360) n (%)	Placebo (n=358) n (%)	IFN-β-1b 250 μg/m ² (n=317) n (%)	Placebo (n=308) n (%)	Natalizumab (n=439) n (%)	Placebo (n=440) n (%)	IFN-β-1a 60 μg (n=217) n (%)	Placebo (n=218) n (%)	IFN-β-1a 22 μg (1/săpt.) (n=186) n (%)	Placebo (n=178) n (%)
Număr total Evenimente Adverse	975 (88.7)	445 (81.5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	401 (91.3)	410 (93.2)	215 (99.1)	215 (98.6)	NR	NR
Număr total Evenimente Adverse Grave	197 (17.9)	83 (15.2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	90 (20.5)	100 (22.3)	NR	NR	79 (42.5)	72 (40.4)
Număr total Decese	4 (0.4)	4 (0.7)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0)	2 (0.9)	0 (0)	2 (1.1)	2 (1.1)
Număr total EA care au dus la întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului	160 (14.5)	44 (8.1)	NR	NR	NR	5 (1.4)	4 (1.1)	30 (9.5)	12 (3.9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Număr total Retrageri din Studiu din cauza unor evenimente adverse	84 (7.6)	28 (5.1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	21 (4.8)	21 (4.8)	13 (6.0)	8 (3.6)	16 (8.6)	6 (3.4)

Sursa: Adaptat după aplicația DAPP și Nordic SPMS Study [13]. Abreviații: IFN β=interferon beta; NR= Ne-raportat

DISCUȚII

Scopul acestei evaluări a fost de a analiza eficacitatea relativă a siponimodului în raport cu comparatorii adecvați la pacienții adulți SPMS cu boală activă evidențiată prin recăderi sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii. Provocări semnificative au apărut din analiza post-hoc pe sub-grupuri a studiului EXPAND, din care au fost extrase dovezile privind eficacitatea siponimodului, în lipsa unui studiu comparativ direct, cap-la-cap, cu orice comparator de interes și din lipsa generală a dovezilor pentru tratamentele comparative, atât în populația avută în vedere, cât și pentru rezultatele de interes.

Studiul PICO stabilit în timpul fazei de definire a scopului a inclus următoarele tratamente comparative: interferon- β -1a sau - β -1b, mitoxantronă, ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribină și rituximab, toate în combinație cu cel mai bun tratament de susținere.

Evaluările eficacității relative au fost efectuate numai pentru siponimod și interferon- β -1a sau - β -1b. Documentația depusă de DAPP (Novartis) nu a abordat majoritatea rezultatelor incluse în scopul definit al proiectului, incluzând multe rezultate evaluate de parteneri ca fiind critice sau importante. Echipa de Evaluare a recunoscut că aceste omisiuni din aplicația DAPP sunt cauzate de lipsa dovezilor pentru tratamentele comparative în SMSP populația activă sau globală, ca și pentru multe dintre rezultatele avute în vedere.

În absența unui comparator activ în studiul EXPAND, au fost necesare comparații indirecte pentru a evalua eficacitatea relativă a siponimodului și a comparatorilor. Calitatea datelor din comparațiile indirecte a tratamentelor (ITCs) a fost foarte scăzută, din cauza considerațiilor legate de utilizarea analizelor posthoc pe subgrupuri pentru care studiile nu au fost calibrate, a datelor nesemnificative și incomplete. Niciunul din studii nu au raportat caracteristici de bază a subgrupurilor cu recidive, de aceea nu a fost posibilă evaluarea gradului de comparabilitate între studii privind populațiile cu recidive. Validitatea rezultatelor din comparațiile indirecte între tratamente (ITCs) depinde dacă studiile au îndeplinit prezumția de consistență/similaritate (însemnând comparabilitatea, sau prezumția că efectul real al tratamentului pentru fiecare dintre tratamentele comparate este comparabil între studiile incluse în comparație). Deoarece pot fi diferențe între populațiile incluse în fiecare din studii, nu este clar dacă efectul tratamentului a fost comparabil între studiile comparate. Aceasta limitează interpretarea rezultatelor.

Un subgrup cu SMSP forma „activă”, așa cum este definit în studiul EXPAND, nu a fost raportat pentru studiile cu tratamente comparative. În schimb, subgrupuri „cu recidive” au fost definite în mod variabil în fiecare studiu, necesitând ca subgrupurile cu SMSP cu recidive specifice comparației să fie derivate din EXPAND IPD (individual patient data), pentru a se potrivi definițiilor subgrupului și rezultatelor din studiul comparator specific. Novartis (DAPP) a prezentat o analiză care a arătat că subgrupurile „active” și „cu recidive” din EXPAND au fost similare în ceea ce privește rezultatele privind progresia confirmată a dizabilității (CDP – Confirmed Disability Progression) la trei și șase luni, comparativ cu placebo. Deoarece nu au fost disponibile analize similare pentru studii comparative, Echipa de Evaluare a considerat aceasta ca fiind o abordare rezonabilă. Cu toate acestea, definițiile diferite au făcut dificilă interpretarea și

validitatea externă a rezultatelor, în mod specific în ceea ce privește populațiile la care se aplică. Rezultatele incluse în evaluările privind eficacitatea relativă din aplicația depusă de DAPP au fost limitate la progresia dizabilității și rata recidivelor. La solicitarea Agenției Europene pentru Medicamente (EMA), Novartis (DAPP) a efectuat un set de analize post-hoc pe subgrupuri pentru a încerca să evalueze dacă beneficiul siponimodului asupra progresiei bolii este independent de prezența recidivelor. Pe baza acestor analize post hoc pe subgrupuri, CHMP (Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman) a considerat că rămâne dificilă distincția dintre efectul siponimodului asupra recăderilor și asupra progresiei generale a bolii.

Comparațiile indirecte între tratamente (ITC – Indirect Treatment Comparison) au arătat că, la pacienții cu SMSP cu recidive, nu au existat diferențe semnificative statistic între siponimod și interferon- β -1a 22 μ g o dată pe săptămână, interferon- β -1b 250 μ g la două zile și interferon- β -1a 44 μ g de trei ori pe săptămână în raport cu progresia dizabilității. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative statistic între siponimod și interferon- β -1a 22 sau 44 μ g de trei ori pe săptămână în raport cu rata recidivelor. Mai mult, având în vedere limitările importante privind datele disponibile, studiile individuale și comparația indirectă, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență.

Analize suplimentare au fost efectuate de Novartis (DAPP) folosind comparația indirectă ajustată - MAIC (Matched Adjusted Indirect Comparison) în populația globală (activă și non-activă) cu SMSP. Echipa de Evaluare consideră că MAIC nu este o metodă adecvată pentru compararea indirectă a tratamentului, în cadrul evaluării actuale. Acest lucru se datorează limitărilor inerente ale tehnicilor statistice precum MAIC, care nu a dovedit că aduce mai puține erori în estimări decât comparațiile indirecte standard, în populația țintă. În plus, nu este clar avantajul descris al MAIC privind selectarea și ajustarea datelor similare.

Comparațiile indirecte între tratamente (ITC) nu au fost considerate adecvate de DAPP din cauza diferențelor semnificative între studii în ceea ce privește criteriile de includere / excludere, precum și caracteristicile de bază ale populațiilor incluse în aceste studii. Cu toate acestea, la cererea Echipei de Evaluare, comparații suplimentare au fost efectuate folosind STC (Simulated treatment comparisons), ITC (Indirect treatment comparison) și NMA (Network meta-analysis). Pentru fiecare comparație indirectă în perechi, metodologii diferite au produs în general rezultate consistente. Per total, în populația globală cu SMSP, siponimod în comparație cu natalizumab, interferon- β -1a 22 și 44 μ g de trei ori pe săptămână, interferon β -1b 250 μ g la două zile sau interferon β -1a 60 μ g o dată pe săptămână, nu a prezentat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește progresia bolii sau recidivele clinice. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele obținute în populația SMSP cu recidive. Siponimod în comparație cu interferon- β -1a 22 μ g o dată pe săptămână a arătat o diferență semnificativă statistic, în favoarea siponimodului.

Așa cum este descris pentru analiza primară în această evaluare, rezultatele analizelor suplimentare sunt extrem de incerte și trebuie interpretate cu prudență.

CONCLUZIILE RAPORTULUI EUNETHTA

Pentru progresia dizabilității la pacienții cu SMSP cu recidive, comparațiile indirecte ale efectelor tratamentului din analizele pe subgrupuri (folosind metoda din analiza Bucher) nu au arătat diferențe semnificative statistic între siponimod și interferon- β -1a 22 μ g o dată pe săptămână (rata riscului HR 0,70; 95% CI 0,43- 1,15), interferon- β -1b 250 μ g la două zile (risc relativ 0,88; 95% CI 0,53-1,47) și interferon- β -1a 44 μ g de trei ori pe săptămână (rata riscului HR 0,88; 95% CI 0,55 până la 1.42).

Pentru rata de recidivă la pacienții cu SMSP recidivantă, o comparație indirectă a efectelor tratamentului din analizele pe subgrupuri (utilizând metoda din analiza Bucher) nu a arătat diferențe semnificative statistic între siponimod și interferon- β -1a 22 μ g de trei ori pe săptămână (risc relativ 1,10 ; IC 95% 0,65-1,87) sau 44 μ g de trei ori pe săptămână (risc relativ 0,94; IC 95% 0,59-1,49).

Datorită limitărilor serioase ale dovezilor, aceste rezultate ar trebui interpretate cu prudență.

Utilizarea siponimodului necesită determinarea genotipurilor CYP2C9. Acest test de genotipare se efectuează în laboratoare de specialitate din România.

Nu au existat dovezi, directe sau indirecte, care să permită evaluarea eficacității și a siguranței siponimodului comparativ cu majoritatea comparatorilor disponibili în practica clinică actuală din Europa pentru pacienții cu SMSP activă, și anume ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribină și rituximab.

Luând în considerare lipsa dovezilor clinice comparative disponibile la momentul autorizăției de introducere pe piață și prezentate de DAPP în dosarul de depunere, echipa de autori sugerează că sunt necesare studii suplimentare. Recomandările pentru cercetări suplimentare pot fi găsite în Raportul EUnetHTA, Tabelul A13 din ANEXA 3: Lacune în dovezi.

Raportul EUnetHTA pentru Mayzent substituie rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) conform OMS 861/2014, cu modificările și completările ulterioare respectiv punctul 3.5 din tabelul 7 la ordin.

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Siponimod a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, și pentru care nu există comparator relevant în Listă menționate în O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

5.1 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 luni

Conform unui studiu realizat de către Hanne Lunde și colaboratorii, publicat în revista J Neurol Neurosurg Psychiatry în anul 2017, speranță medie de supraviețuire în cazul pacienților cu scleroză multiplă este de 74,7 ani, comparativ cu 81,8 ani în populația generală ($p < 0,001$). Studiul a vizat populația din vestul Norvegiei. Conform aceluiași studiu speranță medie de supraviețuire a pacienților cu scleroză multiplă, primar progresivă este de 71,4 ani, iar în cazul pacienților cu forma remitent-recurentă aceasta a fost raportată la 77,8 ani ($p < 0,001$). Rata de mortalitate standardizată în populația generală a fost de 2,7 ($p > 0,0001$), de 2,4 în cazul pacienților cu scleroză multiplă forma remitent-recurentă și respectiv de 3,9 în cazul pacienților cu scleroză multiplă forma primar progresivă.

Rezultatele acestui studiu atestă că speranță medie de supraviețuire a pacienților cu scleroza multiplă este redusă cu aproximativ 7 ani, comparativ cu durata de viață a populației generale.

Alte date din literatura de specialitate sugerează o reducere a speranței de supraviețuire în cazul pacienților cu scleroză multiplă față de populația generală, de 7-14 ani.

5.2 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

În rapoartele publicate pe site-urile din Franța, Germania și Marea Britanie nu sunt precizate date privind remisia pe o durată mai mare de 3 luni la pacienții cu scleroză multiplă forma secundar progresivă.

5.3 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Conform informațiilor publicate pe site-ului Orphanet, scleroza multiplă în plăci la adulți, forma secundar progresivă nu aparține categoriei bolilor rare. Însă alte variante ale sclerozei multiple, precum scleroza multiplă pediatrică, neuromielita optică sau scleroza multiplă acută Marburg sunt considerate boli rare.

6. Precizări DETM

Comisia de contestații întrunită în data de 11.11.2021 a admis contestația DAPP punctajul acordat pentru includerea în *Lista pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate* a medicamentul cu DCI Siponimod (denumire comercială Mayzent) indicat în tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă

(SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii, și a dispus reevaluarea punctajului acordat la subpunctul 4.2 în acord cu evaluarea EUnetHTA, EPAR și RCP.

Studiul Expand în care au fost înrolați peste 1600 pacienți cu diagnosticul confirmat de scleroză multiplă secundar progresivă, Siponimod a demonstrat că încetinește evoluția progresiei bolii spre stadii mai avansate, cu durată mai mare de 3 luni de zile. Scorul EDSS a fost monitorizat regulat la intervale de 3 luni, s-a observat că progresia confirmată a dizabilității, atât la 3 luni, cât și la 6 luni, este semnificativ întârziată la pacienții tratați cu Siponimod versus placebo. Această progresie confirmată a dizabilității a fost confirmată prin creșterea valorilor EDSS față de valorile inițiale. La pacienți care au forma activă de boală, așa cum este și indicația EMA pentru Siponimod, riscul de progresie confirmată a dizabilității la 3 luni a fost cu 31% mai mic la pacienții tratați cu Siponimod versus placebo, iar riscul de progresie la 6 luni de zile a fost cu 37% mai mic în brațul tratat cu Siponimod versus placebo. Sunt disponibile și alte date care dovedesc faptul că Siponimod încetinește progresia dizabilității pentru pacienții cu forma secundară progresivă. Exemplu – dizabilitate cognitivă: date la 24 de luni arată că pacienții tratați cu Siponimod au rezultate superioare la testele cognitive față de cei tratați cu placebo; din punct de vedere imagistic: la 2 ani, volumul leziunilor pentru pacienții tratați cu Siponimod este mai mic decât la pacienții tratați cu placebo.

Faza de extensie a studiului Expand este în derulare, vor fi date până la 7 ani de zile. Datele existente deja, până la 5 ani de zile, confirmă rezultatele inițiale: 75% dintre pacienții care au intrat în faza de extensie continuă tratamentul cu Siponimod, ceea ce este o dovadă că efectul se menține în timp.

Față de cele mai sus menționate, Comisia de soluționare a contestațiilor a dispus refacerea raportului de evaluare aferentă Siponimod cu indicația de la punctul 1.9., respectiv a Deciziei Președintelui cu nr. 1491/01.11.2021.

7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente [...]: (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;	45
2. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile	10



avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL PUNCTAJ	80

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Siponimod** indicat în „*tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii*”, întrunește condițiile de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Siponimod** având indicația: „*tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii*”.

Raport finalizat la data de: 02.12..2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU