

Farmakoeconomická analýza pro léčivý přípravek

MAYZENT

v terapií sekundárně progresivní roztroušené sklerózy

Účinná látka: siponimod

mechanismus účinku: funkční antagonist S1P receptorů

Výrobce: Novartis Farmaceutica SA

indikace dle SPC: Přípravek Mayzent je indikován k léčbě dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (SPMS) s aktivním onemocněním doloženým relapsy nebo zánětlivou aktivitou pomocí zobrazovacích metod

Stav LP v ČR: Registrován, úhrada nebyla stanovena

Úhradové omezení: Siponimod je hrazen pro léčbu dospělých pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou splňujícími všechna tato kritéria: - vstupní hodnota EDSS 4 - 6,5 - prokázaná progresie disability o minimálně 1 stupeň EDSS u pacientů se vstupní hodnotou EDSS do 5,5 či o 0,5 stupně u pacientů se vstupní hodnotou EDSS nad 5,5 - minimální doba trvání progresie disability 6 měsíců nezávisle na relapsech - aktivní onemocnění, s prokázanými relapsy (v průběhu předchozích 2 letech před zahájením léčby siponimodem) nebo zánětlivou aktivitou na MRI mozku (tj. Gd-enhancující T1 léze nebo nová nebo zvětšující se T2 léze). Při přetrvávající klinické aktivitě onemocnění (více jak 1 relaps) je možné přehodnotit průběh nemoci a pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou eskalační linie léčby RRRS, která nebyla použita v předchozí linii léčby. Léčba není dále hrazena při ztrátě schopnosti chůze, tedy dosažení hodnoty EDSS 7,0 a více.

Relevantní komparátory^{1,3}:

1. Interferon beta-1b
2. Natalizumab

Specifikace analýzy:

- Byla realizována **Cost-effectiveness** analýza
- Analýza byla realizována z perspektivy nemocnice.
- Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků.
- Pokud bylo možno zvolit mezi více baleními téhož LP s rozdílným množstvím jednotek, bylo vždy zvoleno balení nákladově efektivnější

název přípravku	způsob podání	účinná látka či kombinace	HR SIPONIMOD vs. komparátor Time to CDP-6	HR SIPONIMOD vs. komparátor Time to CDP-3	RR SIPONIMOD vs. komparátor Annualized relaps rate	Závažné nežádoucí účinky odečtené od ramena s placebem	Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení terapie odečtené od ramena s placebem	Cena za jeden rok léčby (vč. Inicizační dárky)	Podíl poměru cen a poměru účinnosti v parametru: Time to CDP-6, SIPONIMOD vs. komparátor	Podíl poměru cen a poměru účinnosti v parametru: Time to CDP-3, SIPONIMOD vs. komparátor	Podíl poměru cen a poměru účinnosti v parametru: Annualized relaps rate, SIPONIMOD vs. komparátor
MAYZENT 2MG TBL, FLM 28/ MAYZENT 0.25MG TBL, FLM 12	p.o.	siponimod	-	-	-	3,0%	3,0%	281 506,40 Kč	-	-	-
BETAFERON 250MG/ML INJ PSO LOF 15+15X1,2ML ISP+AD	s.c.	interferon beta-1b	0,55 95% CI (0,33-0,91)	0,82 95% CI (0,42-1,36)	0,9 95% CI (0,51-1,59)	NR	11,4 %, 5,5%	196 828,21 Kč	0,8	1,2	1,3
TYSABRI 300MG INF, CNC SOL 1X15ML	i.v.	natalizumab	0,76 95% CI (0,44-1,30)	-	1,43 95% CI (0,79-2,61)	-2,0%	0,1%	450 504,49 Kč	0,5	-	0,9

Výsledky a komentář:

V současné době jsou pouze dva přípravky indikovány k terapii SPRS – interferon beta-1b a siponimod. Dle českých i zahraničních guidelineů lze použít také i okrelizumab, natalizumab a interferon beta-1a. K terapii SPRS lze použít i jakékoli DMT indikované k terapii relaps-remitentní formy^{3,4}. Jako relevantní komparátory pro tuto analýzu byly zvoleny interferon beta-1b a natalizumab. Pro jiné komparátory nebyly nalezeny RCT nebo jiné zdroje, ze kterých by bylo možno čerpat data o účinnosti/bezpečnosti v terapii **SPRS**. Interferon beta-1a nebyl jako komparátor zvolen, protože není indikován k terapii SPRS a jeho účinnost a bezpečnost je srovnatelná s interferonem beta-1b, který by se tedy měl v našich podmínkách používat preferenčně.

Zdrojové MAIC⁷ porovnávalo siponimod, natalizumab a interferon beta-1b (INF1b) v parametrech účinnosti *time to confirmed disability progression 3 months* (CDP-3), *time to confirmed disability progression 6 months* (CDP-6) a *annualized relaps rate* (ARR). Siponimod je ve všech parametrech účinnější/nebo má tendenci být účinnější než INF1b. Naopak ve srovnání s natalizumabem je v parametru CDP-6 účinnější, naopak v parametru ARR byl účinnější natalizumab. Hodnoty však nejsou statisticky významné.

	HR Time to CDP-6	HR Time to CDP-3	RR Annualized relaps rate
siponimod vs. interferon beta-1b	0,55 95% CI (0,33-0,91)	0,82 95% CI (0,42-1,36)	0,9 95% CI (0,51-1,59)
siponimod vs. natalizumab	0,76 95% CI (0,44-1,30)	-	1,43 95% CI (0,79-2,61)

V otázce bezpečnosti se nejvýhodněji jeví natalizumab. Ve studiích ASCEND byla četnost závažných NÚ pozorována dokonce nižší v rameni s placebem, množství pacientů, kteří přerušili terapii kvůli NÚ bylo rovněž velmi malé množství (0,1 %). Významným NÚ natalizumabu však stále zůstává progresivní multifokální leukoencefalopatie. Četnost závažných NÚ a NÚ, které vedly k ukončení léčby v terapii siponimodem o 3 % vyšší oproti placebo. Jeden z NÚ, který je třeba sledovat je makulární edém. Při terapii INF1b bylo procento NÚ, které vedly k ukončení léčby 11,4 % a 5,5 % (liši se dle zdrojové RCT)^{5,6,8}.

Z hlediska nákladů vychází nejlépe Betaferon. Mayzent je 1,4x dražší dražší, Tysabri je o 2,3x dražší. Tysabri je 1,6x dražší než Mayzent.

název přípravku	Cena za balení vč. DPH k 17.12.2020	Cena za jeden rok terapie (vč. Iniciační dávky)
MAYZENT 2MG TBL FLM 28/ MAYZENT 0,25MG TBL FLM 12	21 890 Kč 1 Kč	281 506 Kč
BETAFERON 250MCG/ML INJ PSO LQF 15+15X1,2ML ISP+AD	16173 Kč	196 828 Kč
TYSABRI 300MG INF CNC SOL 1X15ML	34 548 Kč	450 504 Kč

Dle dostupných porovnatelných údajů o účinnosti a bezpečnosti lze považovat siponimod za nákladově nejefektivnější řešení. Jako nejrobustnější parametr účinnosti z porovnávaných parametrů je CDP-6. V tomto parametru je použití siponimodu o 20 % nákladově efektivnější oproti INF1b. Při současných cenách je použití natalizumabu jednoznačně nákladově neefektivní. Pro detailnější popis a grafické znázornění viz příloha.

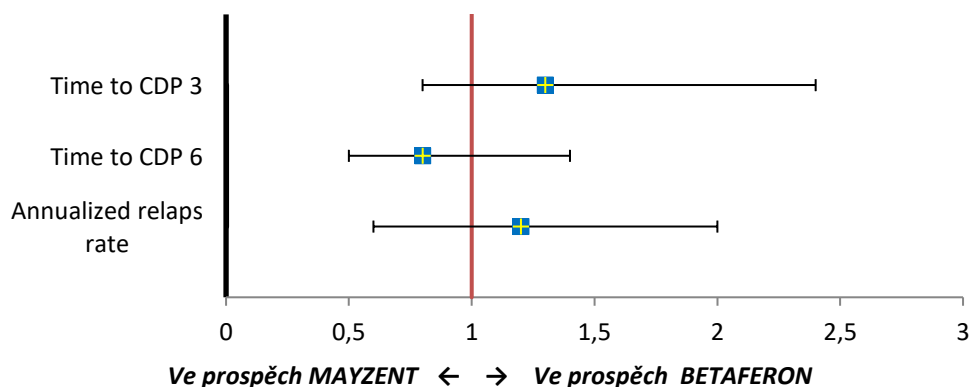
název přípravku	Podíl poměru cen a poměru účinnosti v parametru: <i>Time to CDP-6</i> . SIPONIMOD vs. komparátor	Podíl poměru cen a poměru účinnosti v parametru: <i>Time to CDP-3</i> . SIPONIMOD vs. komparátor	Podíl poměru cen a poměru účinnosti v parametru: <i>Annualized relaps rate</i> SIPONIMOD vs. komparátor
MAYZENT 2MG TBL FLM 28/ MAYZENT 0,25MG TBL FLM 12	-	-	-
BETAFERON 250MCG/ML INJ PSO LQF 15+15X1,2ML ISP+AD	0,80 95% CI (0,5-1,3)	1,2 95% CI (0,5-1,4)	1,3 95% CI 0,8-2,4)
TYSABRI 300MG INF CNC SOL 1X15ML	0,5 95% CI (0,3-0,8)	data nejsou dostupná	0,9 95% CI (0,5-1,6)

Závěr:

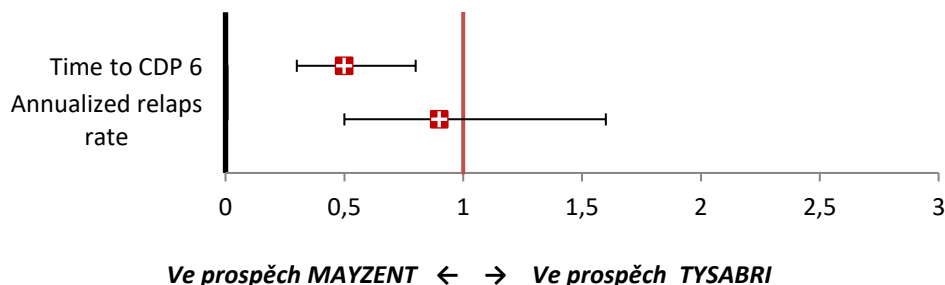
Tato farmakoekonomická analýza měla za cíl porovnat nákladovou efektivitu LP MAYZENT (p.o. podávaný siponimod) s ostatními možnostmi farmakoterapie v diagnóze sekundárně progresivní roztroušené sklerózy. Jako vhodné komparátory byly zvoleny LP BETAFERON (s.c. podávaný interferon beta-b) a TYSABRI (i.v. podávaný natalizumab). Podklady o účinnosti těchto léčiv byly čerpány z adjustovaného nepřímého srovnání (MAIC), zde byly pouze tři porovnatelné parametry účinnosti. Na základě těchto údajů a údajů o bezpečnosti byl jako nákladově nejefektivnější vyhodnocen LP MAYZENT. Jako druhý nákladově nejefektivnější je LP BETAFERON a použití LP TYSABRI je nejméně výhodné. Nevýhodou INF1b je pravidelná subkutánní aplikace (každý druhý den) oproti p.o. siponimodu, a nejvyšší četnost závažných NÚ v porovnání s ostatními.

pozn.: V případě terapie pacienta s genotypem CYP2D9*1*3 nebo *2*3 (tj. redukce dávky siponimodu na polovinu) se výsledky nákladové efektivity **nezmění**.

Příloha:



Graf. č. 1: Forest plot srovnávající nákladovou efektivitu siponimodu s INF1b v daných parametrech. Pokud je hodnota nižší jak jedna, lze považovat v tomto parametru sledovanou intervenci (v tomto případě siponimod) za nákladově efektivnější, pokud je hodnota rovna nebo blízká jedničce, dané intervence jsou z hlediska nákladové efektivity porovnatelné, je-li hodnota vyšší jak jedna, je sledovaná intervence nákladově méně efektivní v porovnání s komparátorem. Modré značky jsou hodnoty nákl. ef. spočtené z bodových hodnot účinnosti. Černé úsečky zobrazují rozmezí možných scénářů nákl. ef. dle pacientovy individuální odpovědi na terapii (z hodnot konfidenčních intervalů).



Graf. č. 2: Forest plot srovnávající nákladovou efektivitu siponimodu s natalizumabem v daných parametrech.

Zdroje:

1. www.sukl.cz
2. Hodnotící zpráva LP MAYZENT ze SÚKL
3. KLINICKÝ DOPORUČENÝ POSTUP PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY A NEUROMYELITIS OPTICA A ONEMOCNĚNÍ JEJÍHO ŠIRŠÍHO SPEKTRA, březen 2020, dostupné na <https://www.czech-neuro.cz/aktualita/clinicky-doporuceny-postup-pro-dagnostiku-a-lecbu-roztrousene-sklerozy-a-neuromyelitis-optica-a-onemocneni-jejeho-sirsiho-spektra/>
4. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-secondary-progressive-multiple-sclerosis-in-adults?search=siponimod&source=search_result&selectedTitle=3~9&usage_type=default&display_rank=2
5. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study [published correction appears in Lancet. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273. doi:10.1016/S0140-6736(18)30475-6
6. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):405-415. doi:10.1016/S1474-4422(18)30069-3
7. Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(7):1157-1166. doi:10.1080/03007995.2020.1747999
8. ICER: Siponimod for the Treatment of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value, dostupné na: [Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/guidance/TA644)