

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## MAYZENT (SIPONIMOD)

*Tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla progressiva secundária com doença ativa evidenciada por surtos ou características imagiológicas de atividade inflamatória*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10/02/2022

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 28/01/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Siponimod

**Nome do medicamento:** Mayzent

#### **Apresentações:**

- 12 comprimidos revestido por película, doseados a 0.25 mg, nº registo 5790274
- 120 comprimidos revestido por película, doseados a 0.25 mg, nº registo 5790308
- 28 comprimidos revestido por película, doseados a 2 mg, nº registo 5790316

**Titular da AIM:** Novartis Europharm Limited

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla progressiva secundária com doença ativa evidenciada por surtos ou características imagiológicas de atividade inflamatória.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

Concluiu-se que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado do siponimod em relação aos comparadores (interferão beta-1a 22 e 44 mcg por semana, ou interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados). Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede (Bucher ITC), que incluiu 4 estudos, e que comparou de forma indireta siponimod, interferão beta-1a 22 e 44 mcg por semana, interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados, e interferão beta-1a 22 mcg uma vez por semana, não mostrou diferenças

estatisticamente significativas entre grupos em relação a progressão da doença avaliada por progressão (EDSS) confirmada da doença aos 3 ou 6 meses.

- A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.
- Não foi possível comparar siponimod com ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribina, e rituximab, na população de interesse.
- Não foi possível avaliar a eficácia relativa do siponimod em comparação com nenhum dos comparadores de interesse, em relação ao efeito do tratamento nas seguintes medidas de efeito: sintomas de EM, mortalidade, qualidade de vida, e atividade de doença inflamatória avaliada por RMN.
- Não foi possível comparar siponimod com nenhum dos comparadores definidos na matriz de avaliação em termos de segurança.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Mayzent (siponimod) é inferior ao custo da terapêutica com interferão beta 1-b.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunológica crónica do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por inflamação, desmielinização, e alterações degenerativas com perda neuroaxonal e atrofia progressiva.

A EM progressiva secundária (EMPS) ocorre após um curso inicial de doença com surtos, e uma elevada percentagem de doente com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) irá desenvolver EMPS.

O agravamento progressivo da EMPS pode ocorrer com ou sem eventos inflamatórios adicionais. Em geral, a EMPS é diagnosticada retrospectivamente com base numa história de agravamento gradual após ataques iniciais, com ou sem exacerbações agudas durante a progressão.

A transição de EMSR para EMPS ocorre em geral 10 a 20 anos após o início da doença, e pode ser categorizada como com inflamação ativa (EMPS ativa), ou sem inflamação ativa (EMPS não ativa) baseado na presença ou ausência de surtos (avaliados anualmente) e/ou sinais de atividade na ressonância magnética.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Siponimod é um modulador do recetor esfingosino-1-fosfato (S1P) que se liga seletivamente a dois dos cinco recetores acoplados à proteína G para o S1P, nomeadamente, S1P1 e S1P5. Atuando como um antagonista funcional dos recetores S1P1 dos linfócitos, o siponimod impede a sua saída dos gânglios linfáticos, reduzindo a recirculação de células T no SNC e, conseqüentemente, limitando a inflamação a este nível.

O siponimod é semelhante ao fingolimod, que é também um modulador do recetor S1P1, e que está aprovado para a EMSR. O programa de desenvolvimento clínico do siponimod incluiu dois estudos controlados, um estudo de fase II, e um estudo de fase III controlado por placebo (EXPAND) na população com EMPS. A eficácia do siponimod foi demonstrada num subgrupo de doentes com doença ativa, mas não em doentes com EMPS não ativa.

O siponimod é formulado como um comprimido revestido por película, iniciando-se o tratamento na dose de 0,25 mg uma vez por dia nos dias 1 e 2, e titulado progressivamente até uma dose de 2 mg por dia no dia 6. São necessários ajustamentos de dose em alguns doentes com um estado de metabolizadores específicos de CYP2C9.

Para o tratamento de EMSR estão indicados vários tratamentos modificadores da doença (TMD), como é o caso de acetato de glatirâmero, interferão beta, cladribina, dimetil-fumarato, fingolimod, teriflunomida, alemtuzumab, mitoxantrona, natalizumab, e ocrelizumab, e alguns destes fármacos estão autorizados para a esclerose múltipla por surtos (EMS) que inclui a EMSP ativa. O interferão beta 1b é o único TMD com autorização específica para tratamento da EMPS com doença ativa evidenciada por surtos.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do siponimod.

**Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados**

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com esclerose múltipla progressiva secundária com doença ativa evidenciada por surtos ou características imagiológicas de atividade inflamatória	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ siponimod</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ interferão beta-1a</li><li>▪ interferão beta-1b</li><li>▪ ocrelizumab</li><li>▪ natalizumab</li><li>▪ fingolimod</li><li>▪ cladribina</li><li>▪ rituximab</li></ul>

A intervenção e os comparadores deverão ser usados em associação com melhores cuidados de suporte

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Os *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”, mas não críticos”.

**Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância**

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Progressão confirmada da incapacidade aos 6 meses	9	Crítico
Outras medidas de progressão da incapacidade (por exemplo, progressão confirmada da incapacidade aos 3 meses)	8	Crítico
Sintomas de esclerose múltipla (por exemplo, fadiga, vapatidade cognitiva, disfunção intestinal ou vesical)	7	Crítico
Surtos (por exemplo, taxa anualizada de surtos)	7	Crítico
Mortalidade	9	Crítico
Qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	9	Crítico
Atividade inflamatória e carga da doença medida por RMN	5	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	7	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O objetivo da avaliação foi comparar a eficácia e segurança comparativa do siponimod com os comparadores relevantes na população de interesse (esclerose múltipla progressiva secundária ativa).

O PICO definido na fase de seleção da matriz inicial de avaliação, selecionou os seguintes comparadores: interferão beta-1a, interferão beta-1b, ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribina e rituximab.

A empresa realizou uma revisão sistemática<sup>10</sup> que teve por objetivo identificar estudos sobre eficácia e segurança dos tratamentos usados no tratamento farmacológico da esclerose múltipla progressiva secundária ativa. A pesquisa identificou sete estudos em doentes com EMPS: um estudo com siponimod, dois estudos com interferão beta-1b, três estudos com interferão beta-1a, e um estudo com natalizumab. Estes estudos foram: EXPAND (siponimod), ASCEND (natalizumab), SPECTRIMS (interferão beta-1a 22 e 44 mcg por semana), o North American study (interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados), o European study (interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados), o Nordic SPMS study (interferão beta-1a 22 mcg uma vez por semana), e o IMPACT (interferão beta-1a 60 mcg por semana). Não foi identificado nenhum estudo de ocrelizumab, fingolimod, cladribina, ou rituximab, na população de interesse.

Foi igualmente considerada a [avaliação conjunta realizada pela EUnetHTA](#) no âmbito da Joint Action 3, publicada em fevereiro de 2020.

Na ausência de comparações diretas entre os tratamentos de interesse, foi necessário fazer comparações indiretas. Nenhum dos estudos incluiu apenas uma população com EMSP ativa, pelo que a empresa procurou extrair dos estudos identificados dados do efeito de tratamento na subpopulação com doença ativa. Contudo, nenhum dos estudos comparadores reportou um subgrupo com EMSP ativa definida pela presença de surtos nos últimos dois anos e/ou sinais de atividade na ressonância magnética. Três estudos comparadores (Nordic SPMS, SPECTRIMS, e European study) reportavam o efeito do tratamento na população com EMSP com surtos, mas estes grupos com EMSP recidivante (com surtos) foram definidos de forma diferente nos diferentes estudos: enquanto no EXPAND, SPECTRIMS, e European study 'recidivante' foi definido pela presença de surtos nos últimos 2 anos, no estudo Nordic SPMS foi definido pela presença de surtos nos últimos 4 anos.

Assim, o subgrupo recidivante foi usado como um substituto do subgrupo ativo. A empresa reporta o resultado de uma análise *post hoc* do estudo EXPAND que sugere que o efeito comparativo (com placebo) do tratamento com siponimod na incapacidade é semelhante no subgrupo ativo (CDP 3 meses: hazard ratio 0,68; IC95% 0,52 a 0,89) e no subgrupo recidivante (CDP 3 meses: hazard ratio 0,67; IC95% 0,50 a 0,91), e considerou que as comparações entre as populações recidivantes do estudo EXPAND e dos estudos comparadores são um indicador apropriado da eficácia relativa na população ativa. Contudo, chama-se a atenção para o facto de não existirem dados semelhantes nos estudos comparadores, pelo que este pressuposto (de que o efeito do tratamento na população recidivante e na população ativa é semelhante) pode não ser verdadeiro.

Os três estudos comparadores que reportavam resultados no subgrupo recidivante (Nordic SPMS, SPECTRIMS, e European study), incluíam algumas das medidas de efeito de interesse: o estudo Nordic SPMS reportava o efeito do tratamento no tempo até à progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses (CDP-6), o SPECTRIMS reportava o efeito do tratamento no tempo até à progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses (CDP-3) e taxa de surtos anualizada (ARR), e o European study que reportava a proporção de doentes com CDP-3 aos 33 meses. Como não existia qualquer sobreposição entre as medidas de efeito reportadas nos vários estudos comparadores, apenas foram possíveis comparações emparelhadas indiretas entre o subgrupo recidivante do EXPAND (utilizando os dados individuais dos doentes para emparelhar com os subgrupos recidivantes dos estudos comparadores) e o subgrupo recidivante de cada um dos estudos comparadores, utilizando o método de Bucher.

Em doentes com EMPS recidivante, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre siponimod e interferão beta-1a 22 mcg uma vez por semana (hazard ratio 0,70; IC95% 0,43 a 1,15), interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados (odds ratio 0,88; IC95% 0,53 a 1,47), e interferão beta-1a 44 mcg três vezes por semana (hazard ratio 0,88; IC95% 0,55 a 1,42), em relação à progressão da incapacidade medida de forma variável.

Em doentes com EMPS recidivante, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre siponimod e interferão beta-1a 22 mcg três vezes por semana (risco relativo 1,10; IC95% 0,65 a 1,87), ou 44 mcg três vezes por semana (risco relativo 0,94; IC95% 0,59 a 1,49), em relação à taxa de surtos.

Contudo, a validade dos resultados gerados pelo método de Bucher ITC está dependente de os estudos incluídos na comparação serem comparáveis. No entanto, nenhum dos estudos comparadores reportou as características basais dos subgrupos recidivantes, pelo que não foi possível avaliar a comparabilidade das populações recidivantes. Isto representa uma importante limitação que pode colocar em causa a validade dos resultados.

De salientar que a comparação entre siponimod e os comparadores de interesse na população com EMPS recidivante se baseia numa análise de subgrupos, ou seja, a população recidivante incluiu apenas um subgrupo da população de cada um dos estudos, representando 35,1% (EXPAND), 59,6% (Nordic SPMS), 71,8% (European study), e 47,4% (SPECTRIMS) da população global de cada um dos estudos. Assim, nenhum dos estudos incluídos nas comparações tinha poder estatístico para avaliar eventuais diferenças na população de interesse.

De acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), o siponimod é metabolizado predominantemente pelo CYP2C9. No estudo A2128 os doentes com genótipos *CYP2C9\*2\*3* ou *CYP2C9\*3\*3*, em comparação com o genótipo *CYP2C9\*1\*1*, apresentaram um aumento de duas vezes na AUC, e um aumento de T<sub>1/2</sub> de quatro vezes. Nos estudos de fase I os doentes que apresentam aqueles polimorfismos (*CYP2C9\*2\*3* ou *CYP2C9\*3\*3*), apresentaram frequências cardíacas mais baixas, menor percentagem de linfócitos no sangue periférico, e maior proporção de doentes com edema macular. Como consequência, a EMA recomenda que o siponimod não seja usado em doentes *CYP2C9\*3\*3*, e que a dose de manutenção seja reduzida para 1 mg por dia nos doentes *CYP2C9\*1\*3* e *CYP2C9\*2\*3*. Assim, nos doentes candidatos a siponimod é mandatória a genotipagem *CYP2C9*, e o custo deste teste adicional deve ser tido em conta.

## 6. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todas as comparações. O risco de viés devido a desocultação foi considerado como não claro em todos os estudos. No caso do EXPAND isto deveu-se a um desvio nos procedimentos de ocultação que resultou em acesso temporário a informação potencialmente desocultada. Embora análises de sensibilidade excluindo os doentes afetados por potencial desocultação pareçam tranquilizadoras, o potencial de viés não pode ser completamente excluído; no caso dos estudos comparadores, os efeitos acessórios do interferão são bem conhecidos, levantando preocupações sobre a possibilidade de desocultação dos doentes. Pelo facto de a análise principal se basear numa análise de subgrupos e, conseqüentemente, os estudos não terem poder estatístico para detetar diferenças entre estudos, foi considerado que as comparações sofriam de imprecisão.

## 7. Avaliação e comentários à evidência submetida

Observaram-se os seguintes desvios em relação à avaliação programada: não foi possível comparar siponimod com ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribina, e rituximab, na população de interesse; não foi possível comparar siponimod com nenhum dos comparadores definidos na matriz de avaliação em termos de segurança; não foi possível avaliar a eficácia relativa do siponimod em comparação com nenhum dos comparadores de interesse, em relação ao efeito do tratamento nas seguintes medidas de efeito: sintomas de EM, mortalidade, qualidade de vida, e atividade de doença inflamatória avaliada por RMN.

## 8. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do siponimod na indicação “*para tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla progressiva secundária com doença ativa evidenciada por surtos ou características imagiológicas de atividade inflamatória*”.

Concluiu-se que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado do siponimod em relação aos comparadores (interferão beta-1a 22 e 44 mcg por semana, ou interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados). Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua participação, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede (Bucher ITC), que incluiu 4 estudos, e que comparou de forma indireta siponimod, interferão beta-1a 22 e 44 mcg por semana, interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados, e interferão beta-1a 22 mcg uma vez por semana, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação a progressão da doença avaliada por progressão (EDSS) confirmada da doença aos 3 ou 6 meses.
- A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.
- Não foi possível comparar siponimod com ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribina, e rituximab, na população de interesse.
- Não foi possível avaliar a eficácia relativa do siponimod em comparação com nenhum dos comparadores de interesse, em relação ao efeito do tratamento nas seguintes medidas de efeito: sintomas de EM, mortalidade, qualidade de vida, e atividade de doença inflamatória avaliada por RMN.
- Não foi possível comparar siponimod com nenhum dos comparadores definidos na matriz de avaliação em termos de segurança.

## 9. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Mayzent (siponimod) é inferior ao custo da terapêutica com interferão beta 1-b.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

## 10. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional do siponimod na indicação *“para tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla progressiva secundária com doença ativa evidenciada por surtos ou características imagiológicas de atividade inflamatória”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado do siponimod em relação aos comparadores (interferão beta-1a 22 e 44 mcg por semana, ou interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados). Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede (Bucher ITC), que incluiu 4 estudos, e que comparou de forma indireta siponimod, interferão beta-1a 22 e 44 mcg por semana, interferão beta-1b 250 mcg em dias alternados, e interferão beta-1a 22 mcg uma vez por semana, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação a progressão da doença avaliada por progressão (EDSS) confirmada da doença aos 3 ou 6 meses.
- A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.
- Não foi possível comparar siponimod com ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribina, e rituximab, na população de interesse.

- Não foi possível avaliar a eficácia relativa do siponimod em comparação com nenhum dos comparadores de interesse, em relação ao efeito do tratamento nas seguintes medidas de efeito: sintomas de EM, mortalidade, qualidade de vida, e atividade de doença inflamatória avaliada por RMN.
- Não foi possível comparar siponimod com nenhum dos comparadores definidos na matriz de avaliação em termos de segurança.

O custo da terapêutica com Mayzent (siponimod) é inferior ao custo da terapêutica com interferão beta 1-b.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

## 12. Referências bibliográficas

1. INFARMED, I.P. AND NCPE. Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. EUnetHTA Project ID: PTJA08. 2020 (Disponível em: <https://eunetha.eu/ptja08/>)