



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ponvory (ponesimod) we wskazaniu:
„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.30.2022

Data ukończenia: 01.09.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag Polska 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 2022 poz.902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022, poz.902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022, poz.902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALEM	alemtuzumab
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	roczna częstość rzutów (ang. annualized relapse rate)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDA	potwierdzona akumulacja niesprawności (ang. confirmed disability accumulation)
CDA3	akumulacja niesprawności utrwalona przez 3 mies.
CDA4	akumulacja niesprawności utrwalona przez 6 mies
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	zespół klinicznie izolowany (ang. clinically isolated syndrome)
CrI	przedział wiarygodności (ang. credibility interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DIC	parametr uwzględniający złożoność modelu i adekwatność dopasowania (ang. Deviance Information Criterion) -
DMD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying drugs)
DMF	fumaran dimetylu (ang. dimethyl fumarate)
DMT	terapię modyfikującą przebieg choroby (ang. disease modifying therapy)
EAN	European Academy of Neurology
ECTRIMS	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
EDSS	skala niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FIN	fingolimod
FSIQ RMS	Kwestionariusz oceny objawów i skutków zmęczenia w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis)
GA	octan glatirameru (ang. glatiramer acetate)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino zależne (np. zmiany)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IFNB-1a-IM	interferon beta-1a 30 µg podawany domięśniowo (ang. in muscular)
IFNB-1a-SC	interferon beta-1a 44 µg podawany podskórnym (ang. subcutaneous)
IFNB-1b-SC	interferon beta-1b 250 µg podawany podskórnym (ang. subcutaneous)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention to Treat Analysis)
KLAD	kladrybina

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977, z późn. zm.)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
MSC	Multiple Sclerosis Coalition
MSFC	złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsiałym (ang. multiple sclerosis functional composite)
MSTCG	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group
MTC	mieszane porównanie pośrednie (ang mixed treatment comparison)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	natalizumab
nd	nie dotyczy
NEDA	brak aktywności choroby (ang. no evidence of disease activity)
NEDA3	brak aktywności choroby (bez trójskładnikowej aktywności choroby, tj. brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2)
NEDA4	brak aktywności choroby (bez czteroskładnikowej aktywności choroby, tj. brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OKR	okrelizumab
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OZA	ozanimod
pegIFNB-1b-SC	pegylowany interferon beta-1a 125 mg podawany podskórnym (ang. subcutaneous)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PON	ponesimod (Ponvory)
PPMS	pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
ReR	iloraz częstości (ang. rate ratio)
RES	postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (ang. Rapidly Evolving Severe MS)
RIS	zespół radiologicznie izolowany (ang. radiologically isolated syndrome)
RMS	nawracające/rzutowe postaci MS (ang. relapsing multiple sclerosis)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)

RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. recurrent relapsing multiple sclerosis)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
S1P	sfingozyno-1-fosforan (ang. sphingosine-1-phosphate)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SDMT	test symboli cyfr (ang. symbol digit modalities test)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SF-36	kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. The Short Form (36) Health Survey)
SM/MS	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)
TEAE	zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TERI	teryflunomid 14 mg
UCZ	urzędowa cena zbytu
UF	układ funkcjonalny
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	73
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	75
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	82
6.4.	Komentarz Agencji	82
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	84
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	85
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	95
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	100
14.	Źródła.....	101
15.	Załączniki.....	104

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.06.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3902.2021.17.JWI,
PLR.4500.3903.2021.18.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczęcia leczenia 14 tabletek (tablet (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363
 - Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]
 - [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
Polska, 02-135, Warszawa,
ul. Iłżecka, 24

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 22.06.2022, znak PLR.4500.3902.2021.17.JWI, PLR.4500.3903.2021.18.JWI (data wpływu do AOTMiT 22.06.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczynania leczenia 14 tabletek (tablet (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,
- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.07.2022, znak OT.4231.30.2022.TG.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.08.2022 pismami znak PLR.4500.3902.2021.19.MZA, PLR.4500.3903.2021.20.MZA z dnia 03.08.2022.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ponvory stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, grudzień 2021
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ponvory stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, grudzień 2021
- Analiza ekonomiczna dla leku Ponvory stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, [REDACTED] Wersja 1.00, Kraków, grudzień 2021
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ponvory stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, [REDACTED] Wersja 1.00, Kraków, listopad 2021
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ponvory stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, [REDACTED], Wersja 1.00, Kraków, grudzień 2021
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Ponvory zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w pismach PLR.4500.3902.2021.19.MZA, PLR.4500.3903.2021.20.MZA.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły wszystkich wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w rozdziale 12.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ponvory, tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. – opakowanie do rozpoczynania leczenia 14 tabletek (tablet (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg) – kod EAN: 05413868120363, Ponvory, tabletki powlekane, 20 mg – 28 tabl. – kod EAN: 05413868120370																				
Kod ATC	L04AA50																				
Substancja czynna	ponesimod																				
Wnioskowane wskazanie	w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego																				
Dawkowanie	<p><i>Rozpoczęcie leczenia</i> Leczenie należy rozpocząć od opakowania przeznaczanego do rozpoczynania leczenia przez pierwsze 14 dni. Leczenie rozpoczyna się od jednej tabletki o mocy 2 mg podawanej doustnie raz na dobę w dniu 1., a zwiększanie dawki odbywa się zgodnie z harmonogramem podanym w tabeli:</p> <p>Tabela 1: Schemat zwiększania dawki</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień</th> <th>Dawka dobową</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dzień 1. i 2.</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3. i 4.</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 5. i 6.</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 7.</td> <td>5 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8.</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 9.</td> <td>7 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 10.</td> <td>8 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 11.</td> <td>9 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 12., 13. i 14.</td> <td>10 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>W przypadku przerwania procesu zwiększania dawki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia dawki.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i> Po zakończeniu procesu zwiększania dawki (patrz również punkt 4.2, Rozpoczęcie leczenia), zalecaną dawką podtrzymującą produktu Ponvory jest jedna tabletki o mocy 20 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.</p> <p><i>Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia w trakcie zwiększania dawek lub okresu podtrzymywania dawki</i> - w razie pominięcia mniej niż 4 kolejnych dawek, należy wznowić leczenie z zastosowaniem pierwszej pominiętej dawki. - jeżeli pominięto 4 lub więcej kolejnych dawek, należy ponownie rozpocząć leczenie od pierwszego dnia (2 mg) schematu zwiększania dawki (nowe opakowanie przeznaczone do rozpoczynania leczenia).</p> <p>W przypadku pominięcia 4 lub więcej kolejnych dawek ponesimodu w okresie zwiększania dawki lub podtrzymywania dawki zaleca się takie samo monitorowanie po podaniu pierwszej dawki jak w przypadku rozpoczynania leczenia.</p>	Dzień	Dawka dobową	Dzień 1. i 2.	2 mg	Dzień 3. i 4.	3 mg	Dzień 5. i 6.	4 mg	Dzień 7.	5 mg	Dzień 8.	6 mg	Dzień 9.	7 mg	Dzień 10.	8 mg	Dzień 11.	9 mg	Dzień 12., 13. i 14.	10 mg
Dzień	Dawka dobową																				
Dzień 1. i 2.	2 mg																				
Dzień 3. i 4.	3 mg																				
Dzień 5. i 6.	4 mg																				
Dzień 7.	5 mg																				
Dzień 8.	6 mg																				
Dzień 9.	7 mg																				
Dzień 10.	8 mg																				
Dzień 11.	9 mg																				
Dzień 12., 13. i 14.	10 mg																				
Droga podania	doustnie																				
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ponesimod jest modulatorem receptora sfitogozyno-1-fosforanu 1 (S1P). Ponesimod łączy się z wysokim powinowactwem do receptora S1P 1 znajdującego się na limfocytach. Ponesimod blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów we krwi obwodowej. Mechanizm, dzięki któremu ponesimod wywiera działanie lecznicze w stwardnieniu rozsianym, może polegać na ograniczeniu migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego.																				

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych dopuszczone do obrotu jest również opakowanie zbiorcze leku, tj. Ponvory, 20 mg, tabletki powlekane, 84 (3x 28) tabletki (opakowanie zbiorcze) – nr pozwolenia EU/1/21/1550/003.

Źródło: ChPL Ponvory, EPAR Ponvory

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 maja 2021 (nr pozwolenia: EU/1/21/1550/001, EU/1/21/1550/002)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ponvory jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Przed wprowadzeniem produktu Ponvory do obrotu w każdym państwie członkowskim, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.</p> <p>Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Ponvory jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy zamierzają przepisać produkt Ponvory, otrzymają Pakiet Informacji dla Pracowników Ochrony Zdrowia, który zawiera następujące informacje: Informacje o tym, gdzie można znaleźć najnowszą charakterystykę produktu leczniczego Ponvory (ChPL); Listę kontrolną dla pracowników ochrony zdrowia; Przewodnik dla pacjenta i (lub) opiekuna; Kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży.</p>

Źródło: ChPL Ponvory

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ponvory nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>(opakowanie 14 tabletek – kod GTIN: 05413868120363)</p> <p>(opakowanie 28 tabletek – kod GTIN: 05413868120370)</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, teryflunomidem albo ponesimodem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4 i 5 albo pacjenci spełniający kryterium 6.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2) W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 3) Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie; 4) Brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta albo octanem glatirameru oraz wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu albo peginterferonem beta-1a a bo teryflunomidem oraz wiek powyżej 18 roku życia w przypadku terapii ponesimodem; <ul style="list-style-type: none"> – pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorem kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie; 5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych; <ul style="list-style-type: none"> – stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku; 6) Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii: <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia; b) pacjentów uprzednio leczonych interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub ponesimodem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu; c) pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu. <p>2. Zamiana leków interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz ponesimod</p> <p>Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ponesimod) w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia objawów niepożądanych, albo b) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, a bo c) w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; 2) Stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji); 3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych. <p>4. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji (pkt 1 oraz pkt 2).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Liczba i ciężkość rzutów:

	<p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach;</p> <p>2) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>5. Kryteria kontynuacji leczenia w programie</p> <p>Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 i kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt. 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu, po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

Wnioskowane wskazanie: zgodne z zapisami programu lekowego, wskazaniem rejestracyjnym (wskazanie rejestracyjne obejmuje nawracające postacię stwardnienia rozsianego [RMS] do których zalicza się wnioskowane wskazanie, tj. RRMS) i częściowo z analizą ekonomiczną. W odniesieniu do częściowej zgodności wnioskowanego wskazania (tj. zapisów PL) z analizą ekonomiczną należy nadmienić, że jej ograniczeniem jest fakt przyjęcia w niej założenia, że pacjenci będą stosować tylko jedną terapię lekiem z grupy DMT. Nie uwzględniono możliwości zmiany leku na inny, tak jak to przewidują zapisy PL B.29. Nie uwzględniono również możliwości przejścia do leczenia w ramach PL B.46. Z jednej strony pozwala to na porównanie efektów zdrowotnych i kosztów wynikających bezpośrednio z zastosowania danej terapii, a z drugiej nie oddaje w pełni praktyki klinicznej.

Kategoria refundacyjna: lek stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa: wniosek dotyczy utworzenia nowej grupy limitowej. Wniosek zasadny, aktualnie nie istnieje grupa limitowa, do której mógłby zostać włączony lek Ponvory. Propozycja zgodna z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 15).

Poziom odpłatności: bezpłatnie (lek finansowany w ramach programu lekowego).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozłne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W naciekach zapalnych znajdują się limfocyty T, ze znaczną przewagą limfocytów T CD8+ MHC klasy I. Limfocyty B i komórki plazmatyczne są obecne, lecz w znacznie mniejszej liczbie. W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. clinically isolated syndrome, CIS) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna.

Źródło: AWA OT.4231.20.2021

Klasyfikacja

Do głównych postaci SM należą:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) charakteryzująca się rzutami choroby z okresami stabilizacji klinicznej – remisjami, między rzutami choroby. RRMS to najczęstsza postać SM, w zależności od źródła, rozpoznaje się ją u 60 – 80% wszystkich diagnozowanych osób;
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego narastania niesprawności w okresie między rzutami, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS zazwyczaj pojawia się po 10-15 latach u 30-50%, a po 25 latach u 90% osób, u których pierwotnie stwierdzono postać rzutowo-remisyjną SM;
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) charakteryzuje się występowaniem progresji niepełnosprawności od początku choroby, bez towarzyszących rzutów. Występuje u 15-20% chorych, pojawia się częściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym niż RRMS (ok. 40 – 50 r.ż.).

Klinicznie izolowany zespół objawów (CIS, ang. clinically isolated syndrome) sugerujący SM, to pierwsze wystąpienie epizodu z objawami neurologicznymi, trwającymi co najmniej 24 godziny, będącego wynikiem pojawienia się zapalenia i demielinizacji (utrata otoczki ochraniającej włókna nerwowe) w jednym lub więcej odcinków ośrodkowego układu nerwowego. Zdiagnozowanie CIS nie jest jednoznaczne z diagnozą SM (nie spełnia jeszcze kryteriów choroby) i nie musi przerodzić się w stwardnienie rozsiane, jednak u 85% osób żyjących z SM pierwszym objawem był właśnie klinicznie izolowany zespół, u niektórych pacjentów CIS pozostanie jednorazowym epizodem bez dalszych konsekwencji dla ogólnego stanu zdrowia.

Radiologicznie izolowany zespół (ang. radiologically isolated syndrome, RIS) to zespół radiologicznie izolowanych objawów. Diagnozuje się go w przypadku pojawienia się w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) patologii w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w którym jednak brak jest objawów klinicznych, czyli widocznych i odczuwanych objawów takich jak słabość kończyn czy problemy ze wzrokiem. Ujawnione RIS często zapowiada pojawienie się klinicznych objawów choroby.

Źródła: PTN 2016, PTN 2021, <https://ptsr.org.pl/postacie-sm> (dostęp: 17.08.2022)

Epidemiologia

Na świecie szacuje się populację chorych na stwardnienie rozsiane na 2,3 miliona. Dwa razy częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Stopień zachorowalności zwiększa się wraz z odległością od równika, co tłumaczone jest ekspozycją na promienie słoneczne – redukcją syntezy witaminy D.

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Szacuje się, że postać rzutowo-remisyjna występuje u około 80% chorych. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat.

Źródło: AWA OT.4231.20.2021

Według danych z analiz MZ, w 2019 roku w Polsce na stwardnienie rozsiane zapadło 2 620 osób, tj. 6,83 osoby na 100 tys. mieszkańców. Osób chorych w tym samym okresie było 51 540, tj. 134,28 osoby na 100 tys. mieszkańców. Istnieje znaczne zróżnicowanie w zapadalności i chorobowości w poszczególnych województwach.

Źródło: https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/index.html (dostęp: 16.08.2022)

Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia. Wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

Źródło: AWA OT.4231.20.2021

Skala EDSS

Do oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS wykorzystuje się najczęściej Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke'ego (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS). Niesprawność ocenia się na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu oraz poziomu samoopieki chorego.

Ocena obejmuje 8 podskal opisujących sprawność układów funkcjonalnych (UF): piramidального, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzrokowego, umysłowego oraz inne. Funkcjonowanie

każdego z układów oceniane jest od 0 do 5 lub 6, gdzie 0 oznacza brak zaburzeń, a 5/6 oznacza ciężkie upośledzenie. Punkty otrzymane z podskal są przeliczane na wynik końcowy EDSS, stanowiący od 0 do 10. Wartość wyniku rośnie wraz ze stopniem niepełnosprawności pacjenta i podaje się ją z dokładnością do 0,5.

Wynik od 1 do 4,5 świadczy o pacjencie zdolnym do samodzielnego poruszania się. Wyższa wartość w skali EDSS (≥ 5) odnosi się do chorych o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności. Szczegółowy opis skali i jej wyników został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 5. Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS)

Liczba punktów	Opis
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1,0	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z UF (1 pkt w jednym z UF, z wyłączeniem w UF funkcji umysłowych)
1,5	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt w >1 UF, z wyłączeniem w UF funkcji umysłowych)
2,0	Niewie kie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
2,5	Łagodne upośledzenie jednego UF lub niewie kie upośledzenie w dwóch UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
3,0	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie.
3,5	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie kilku innych UF w stopniu wyższym niż niewielki (2 pkt w 1 lub 2 FU, 3 pkt w 2 FU, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie.
4,0	Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 500 m.
4,5	Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonaniu codziennych czynności lub potrzeba niewielkiej pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m.
5,0	Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m.
5,5	Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m.
6,0	Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem (>3 pkt w >2 UF)
6,5	Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF)
7,0	Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę.
7,5	Niezdolność do wykonania więcej niż ki ku kroków, poruszanie się ograniczone do użycia wózka inwalidzkiego, zdolność do samodzielnego prowadzenia wózka (ale nie przez cały dzień), możliwa konieczność pomocy przy siadaniu i schodzenia z wózka. Chory może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie (>4 pkt w >1 UF)
8,0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub poruszania się na wózku z pomocą innej osoby, możliwe pozostawanie poza łóżkiem przez większość dnia, możliwość wykonywania wielu czynności potrzebnych do samodzielnego dbania o siebie. Chory sprawnie posługuje się kończynami górnymi (>4 pkt w >1 UF)
8,5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (>4 pkt w >1 UF)
9,0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (>4 pkt w >1 UF)
9,5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/połykania (>4 pkt w prawie wszystkich UF)
10,0	Zgon spowodowany MS

Źródło: Walczak 2017, MS Trust

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Na podstawie bazy danych zrealizowanych świadczeń zbieranych przez płatnika publicznego – NFZ analizowano liczbę nowych pacjentów oraz liczbę pacjentów leczonych w danym roku w ramach programu lekowego „B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Tabela 6. Liczebność populacji włączanej i leczonej w ramach programu lekowego B.29 w latach 2014 – 2021.

Kategoria	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Liczba unikalnych osób
Liczba pacjentów włączonych*	7 721	1 732	1 815	1 885	2 061	2 048	1 549	1 858	20 669
Liczba pacjentów leczonych	7 720	8 796	9 992	11 333	13 003	14 463	15 367	16 602	20 669

*Jako pacjenta włączonego do programu lekowego przyjęto, że jest to nowy, niewystępujący wcześniej identyfikator z rozliczoną co najmniej jedną jednostką produktu refundowanego

Zgodnie z danymi sprawozdanymi za okres 2014 – grudzień 2021 łączna liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.29 wyniosła 20 669 pacjentów.

Opinie ekspertów

W toku prac Agencja zwróciła się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedzi uzyskano od 4 ekspertów. Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. wnioskowanego wskazania.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 28-30 000	Ok. 30 000 z postacią RRMS, kryteria włączenia do PL spełnia ok. 90% (27 000)	Okolo 45 000 chorych	Okolo 20 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 1500 – 2000	1300 - 2000	4,5/100.000	2000
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 5% populacji (1 tys.) w programie lekowym w 1. roku refundacji; 10% (2 tys.) w 2. roku refundacji. Docelowo 15-20%.	15 - 20% leczonych w programie B29	Szacunkowo ok. 10%	5%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Liczebność populacji chorych na SM w Polsce na podstawie: - Kapica-Topczewska i wsp. . Mult Scler Relat Disord. 2018 Apr;21:51-55. doi: 10.1016/j.msard.2018.02.016. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29455075 - raport MZ - Wnuk M i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2021 Oct;55:103162. doi: 10.1016/j.msard.2021.103162 Udział procentowy postaci rzutowo-remisyjnej na podstawie: Broła W, i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2019 Aug;33:33-38. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.009 Odsetek chorych na ponesimodzie - szacunek własny	- Dane NFZ - Broła W i wsp. BMC Neurol. 2016 Aug 11;16(1):134. Broła W i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2019 May 21;33:33-38. - Wnuk M i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2021 Oct;55:103162. doi: 10.1016/j.msard.2021.103162	Stwardnienie rozsiane (monografia) 2019 Red. J. Losy	Kapica-Topczewska K et al. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. Mult Scler Relat Discord. 2018 Apr; 21:51-55

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN): <https://ptneuro.pl/>, <https://neuroedu.pl/>
- American Academy of Neurology (AAN): <https://www.aan.com/>
- European Multiple Sclerosis Platform: <http://www.emsp.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS): <https://www.ectrims.eu/>
- European Academy of Neurology (EAN): <https://www.ean.org/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- National Health Service Commissioning Board (NHS): <https://nhs.uk/>,
- Association of British Neurologists (ABN): <https://www.theabn.org/>
- The Multiple Sclerosis Coalition (MSC): <http://ms-coalition.org/>.

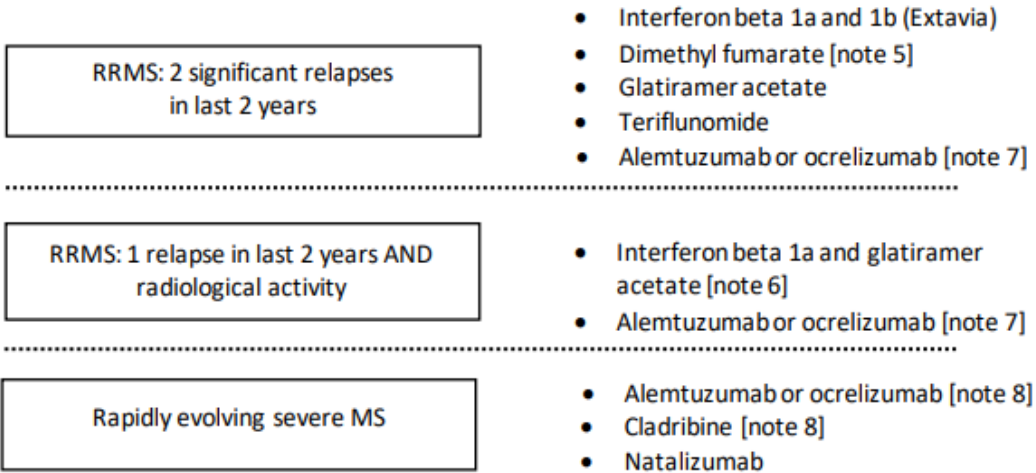
Wyszukiwanie przeprowadzono 17 – 18 sierpnia 2022 r.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej, skupiając się na wytycznych nie starszych niż 5 lat. Wykorzystano słowa kluczowe: *relapsing-remitting, multiple sclerosis, RRMS, guidelines, consensus, recommendations*. W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 8 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowe i wytyczne zagranicznych towarzystw naukowych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2022a (Wielka Brytania)	Brak wytycznych dotyczących ścieżek leczenia dla leków modyfikujących przebieg choroby (DMT). Wytyczne odsyłają do ocen poszczególnych technologii. Rekomendacje NICE dla leku Ponvory przedstawiono w rozdziale 9. niniejszej analizy.
MSTCG 2021 (Europa)	<p>Stanowisko ws terapii modyfikujących przebieg (DMT) stwardnienia rozsianego</p> <p>Pacjentom ze zdiagnozowanym SM należy zaoferować [stopień: A] immunoterapię po odpowiedniej ocenie choroby, jeśli możliwe jest ciągłe monitorowanie choroby i terapii oraz jest podparte wiedzą, o rozpoznawaniu i leczeniu skutków ubocznych a także odpowiednią infrastrukturą do prowadzenia terapii. Dostępne jest całe spektrum DMT dopuszczonych do leczenia RMS (tj. alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru/glatiramoidy, interferon beta-1a, interferon beta-1b, pegylowany interferon beta-1a, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, ponesimod, teryflunomid; leki rezerwowe: azatiopryna, mitoksantron).</p> <p>Wytyczne opisują dwa podejścia przy wyborze optymalnej terapii, w oparciu o ocenę indywidualnego ryzyka dalszej progresji SM u pacjenta i rozważeniu ryzyka w porównaniu do skuteczności określonego DMT.</p> <p>- Zgodnie z podejściem eskalacyjnym, do wstępnego leczenia wybiera się terapie o niższej skuteczności o znanym i stosunkowo bezpiecznym profilu ryzyka (fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferony, teryflunomid, azatiopryna). Jeśli potwierdzona zostanie dalsza aktywność choroby (klinicznie lub za pomocą MRI), leczenie jest eskalowane do silniejszej opcji terapeutycznej.</p> <p>- w alternatywnym podejściu, leczenie rozpoczyna się od DMT o wysokiej skuteczności już w momencie diagnozy. Np. alemtuzumabem, kladrybiną, natalizumabem, okrelizumabem, ofatumumabem lub modulatorami S1P (fingolimod, ozanimod, ponesimod).</p> <p>Immunoterapię należy [stopień: A] wybrać na podstawie głównych parametrów SM (rokowanie, aktywność choroby i ciężkość choroby), przede wszystkim na podstawie: częstości nawrotów, wyników MRI (obciążenie zmianą, lokalizacja zmiany) i regresji nawrotów, aktywność choroby i nasileniu choroby (mierzonych za pomocą parametrów klinicznych i radiologicznych). Ponadto należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, płeć, choroby współistniejące, obecność OCB swoistego dla płynu mózgowo-rdzeniowego lub przewlekłe zmiany zapalne płynu mózgowo-rdzeniowego, a zwłaszcza profil bezpieczeństwa DMT.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Stopień A: ang. must (silna rekomendacja)</i></p> <p><i>Stopień B: ang. should (rekomendacja)</i></p> <p><i>Stopień C: ang. may (słaba rekomendacja/opinia eksperta)</i></p> <p><i>Stopień D: ang. 'is feasible' (punkt dobrej praktyki klinicznej)</i></p>
Canadian MS Working Group 2020	Wśród dostępnych do leczenia MS w Kanadzie leków I rzutu znajdują się: octan glatirameru, interferon β-1a, interferon β-1b, teryflunomid, fumaran dimetylu). Z kolei fingolimod, kladrybina, natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab są

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(Kanada)	zatwierdzone do stosowania w II linii leczenia. Okrelizumab może być zastosowany w leczeniu I rzutu w przypadku wysoce aktywnej choroby lub o agresywnym szybko rozwijającym się przebiegu. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
MSC 2019 (USA)	<p>Wytyczne stosowania DMD w stwardnieniu rozсіяnym</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą DMD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jak najszybciej po rozpoznaniu rzutowej postaci SM, niezależnie od wieku chorego. <p>Rzutowe SM obejmuje: zespół izolowany klinicznie (CIS), tj. osoby z pierwszym zdarzeniem klinicznym i cechami MR zgodne z SM, postać rzutowo-remisyjną (RRMS), postać aktywne wtórnie postępującą (SPMS) z klinicznymi nawrotami lub aktywnością zapalną w MRI.</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z postacią pierwotnie postępującą (PPMS), DMD zatwierdzonym dla tego fenotypu. <p>Należy rozważyć przepisanie leków o wysokiej skuteczności, takich jak alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab lub okrelizumab dla nowozdiagnozowanych osób z wysoce aktywnym SM. Należy rozważyć przepisanie ww. leków pacjentom, u których utrzymuje się aktywność choroby (ang. breakthrough activity) po terapii innym DMD, niezależnie od liczby wcześniej stosowanych leków.</p> <p><i>Siła zaleceń: nieokreślona</i></p>
NHS 2019 (Wielka Brytania)	<p>Schemat leczenia stwardnienia rozсіяnego za pomocą terapii modyfikujących leczenie</p> <p><u>Schemat pierwszej linii leczenia RRMS:</u></p>  <p>Rysunek 1. Schemat pierwszej linii leczenia RRMS [NHS 2019]</p> <p>Adnotacje (ang. notes) do schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ad. 4 – RRMS (niebędącym ostrym, postępującym (RES) RRMS) – interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid – terapie bezpieczne oraz efektywne; • Ad. 5 – istnieją dowody że, fumaran dimetylu może mieć wyższą efektywność w zapobieganiu rzutom niż interferon beta, octan glatirameru i teryflunomid; • Ad. 6 – interferon beta (NHS 2014), octan glatirameru (NICE 2018) – u pacjentów z pojedynczym poważnym rzutem w ciągu ostatnich dwóch lat, w połączeniu z widoczną aktywnością choroby w obrazie MRI; • Ad. 7 – w RRMS (niebędącym RES RRMS) alemtuzumab jest opcją terapeutyczną o wyższym ryzyku stosowania, wyłącznie po akceptacji klinicysty i pacjenta; • Ad. 8 – alemtuzumab, okrelizumab, kladrybina – opcja terapeutyczna, uważana za opcję bezpieczniejszą niż natalizumab w przypadku wysokiego miana wirusowego Johna Cunninghama;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a and 1b (Extavia) • Dimethyl fumarate • Glatiramer acetate • Teriflunomide • Alemtuzumab or ocrelizumab <p>Alternative First line drug [note 9]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a and 1b (Extavia) • Dimethyl fumarate • Glatiramer acetate • Teriflunomide <hr/> <p>First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a • Glatiramer acetate • Alemtuzumab or ocrelizumab <p>Alternative First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta 1a • Glatiramer acetate <hr/> <p>First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab or ocrelizumab • Cladribine • Natalizumab <p>Alternative First line drug</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab or ocrelizumab • Cladribine • Fingolimod [note 10] • Natalizumab <p>Rysunek 2. Schemat leczenia w przypadku braku tolerancji leczenia w pierwszej linii [NHS 2019]</p> <p>Adnotacje (ang. notes) do schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ad. 9 – w przypadku pacjenta, który stracił tolerancję na stosowany lek, możliwa jest zmiana na inny lek modyfikujący chorobę (DMD), nawet jeżeli rzutowość choroby wyklucza pacjenta z klasyfikacji do leczenia w pierwszej linii; • Ad. 10 – fingolimod jest opcją terapeutyczną jako substytut natalizumabu, w przypadku, gdy u pacjenta istnieje ryzyko rozwinięcia się postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
<p>ECTRIM EAN 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne kliniczne ECTRIMS/EAN dot. leczenia chorych ze stwierdzonym SM</p> <p>Pacjentom z aktywnym RRMS należy zaproponować wczesne leczenie za pomocą DMD (rekomendacja silna).</p> <p>Dla aktywnego RRMS należy wybrać terapię spośród dostępnych leków, tj. interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta 1-a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kładrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab. Wybór leku powinien zależeć od czynników takich jak: charakterystyka pacjenta oraz choroby współistniejące, aktywność i nasilenie choroby, profil bezpieczeństwa leku, dostępność leku. (konsensus).</p> <p>W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie leków o wyższej skuteczności (silna). W wytycznych wymieniono alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab.</p> <p>Należy rozważyć kontynuację leczenia DMD w przypadku stabilności klinicznej i w MRI oraz wykazanej u pacjenta tolerancji na terapię/braku poważnych działań niepożądanych (słaba).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p><i>Silna – czynniki wpływające na siłę rekomendacji obejmowały jakość danych naukowych, istotne dla pacjenta punkty końcowe i koszty stosowania;</i></p> <p><i>Słaba – zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność. Zalecenie jest wydawane z mniejszą pewnością/ wyższym kosztem/ wyższym zużyciem zasobów;</i></p> <p><i>Konsensus – osiągnięty przez ekspertów poprzez zmodyfikowaną technikę grup nominalnych (ang. modified nominal group technique).</i></p>
<p>AAN 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii DMT u dorosłych pacjentów z MS</p> <p>Lekarze powinni przedstawić możliwość zastosowania DMT pacjentom z napadowymi postaciami MS z niedawno potwierdzonymi napadami lub zmianami w MRI (siła rekomendacji B).</p> <p>W wysocy aktywnej postaci MS zaleca się alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: B]. Terapia tymi lekami w podgrupie pacjentów z aktywną postacią MS okazała się bardziej skuteczna niż leczenie INF-β.</p> <p>Wskazano na możliwość zalecenia stosowania azatiopryny lub kładrybiny u chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do zarejestrowanych DMD [siła zaleceń: C]. Istnieją dowody na korzyści zarówno ze stosowania kładrybiny</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>podawanej doustnie jak i parenteralnie (pozajelitowo), aczkolwiek aktualnie dostępną jest kladrybina podawana pozajelitowo.</p> <p>Zaleca się rozważenie możliwości zmiany terapii z jednego DMD na inny DMD u chorych, którzy pomimo przestrzegania zaleceń (ang. adherence) oraz stosowania leczenia odpowiednio długo by uzyskać pełny efekt terapeutyczny, doświadczyli przynajmniej jednego rzutu choroby, dwóch lub więcej nowych zmian w badaniu MRI lub postępującej niepełnosprawności po roku stosowania DMD [siła zaleceń: B]</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p><i>A – najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka</i></p> <p><i>B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść -ryzyko</i></p> <p><i>C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej</i></p>
<p>PTN 2016 (Polska)</p>	<p>Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</p> <p>Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej</p> <p>Leki modyfikujące przebieg MS (DMD) dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii: interferony beta, octan glatirameru fumaran dimetylu i teryflunomid) oraz leki drugiego wyboru (II linii: natalizumab, fingolimod, mitoksantron). Terapię rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru. W przypadku aktywnego przebiegu choroby pomimo stosowania tych leków lub aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES) stosuje się leki drugiej linii.</p> <p>Terapia interferonami lub octanem glatirameru powinna być kontynuowana, póki jest skuteczna i dobrze tolerowana. Zalecana jest u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby, w razie wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zmianę leku na inny znajdujący się w obrębie tej grupy. Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi doustnie, co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Podczas wystąpienia aktywności radiologicznej choroby, przy braku innych objawów świadczących o progresji choroby, należy rozważyć zmianę leku na inny w obrębie grupy leków pierwszego wyboru.</p> <p>Zaleca się zmianę dotychczas stosowanej terapii I linii na terapię II linii w przypadku braku odpowiedzi na leczenie pierwszej linii, uwzględniając potencjalne korzyści wynające z zastosowania preparatów o silniejszym działaniu oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u chorego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
<p>DMD/DMT - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease Modifying Drugs) / terapie modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy); MRI - obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. Magnetic Resonance Imaging); MSTCG – Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group; RES – postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (ang. Rapidly Evolving Severe MS); RMS – rzutowe/nawracające postaci MS; RRMS - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis); SM - stwardnienie rozsiane (łac. Sclerosis Multip; lex); SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)</p>	

Najnowsze wytyczne MSTCG 2021 (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group – europejskie) zawierają rekomendacje dla terapii ponesimodem w rzutowych postaciach MS. W pozostałych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania wnioskowanej technologii. Należy mieć na uwadze fakt, iż większość dokumentów powstała przed rejestracją tego leku, która miała miejsce w 2021 roku. Wszystkie wymienione powyżej wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z RRMS w ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby, m.in. interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu czy teryflunomidu. Dodatkowo w części wytycznych w ramach pierwszej linii leczenia choroby o dużej aktywności wymienia się leki takie jak: alemtuzumab, kladrybina, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab lub fingolimod (ECTRIM EAN 2018, AAN 2018), podkreślając, że są to terapie o wysokiej skuteczności, ale o wyższym ryzyku stosowania (MSTCG 2021, MSC 2019, NHS 2019). Ponadto w wytycznych podkreśla się, że wybór właściwej terapii zależy od wielu czynników, do których należą: charakterystyka wyjściowa i choroby współistniejące pacjenta, ciężkość/aktywność choroby, profil bezpieczeństwa terapii oraz dostępność leku.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku tolerancji na leczenie zaleca się zmianę leku DMT (modyfikującego przebieg choroby) na inny z grupy leków pierwszego wyboru (PTN 2016, NHS 2019). W przypadku pogorszenia się stanu niepełnosprawności pacjenta, wzrostu częstości rzutów choroby i/lub stwierdzenia za pomocą MRI nowe zmiany w mózgu, należy przejść na terapię na terapię innym DMT, drugiego wyboru lub terapię o wyższej skuteczności. Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów, u których występuje wyłącznie radiologiczna aktywność choroby pomimo stosowanego leczenia także można rozważyć zmianę leku w obrębie preparatów stosowanych w ramach I linii leczenia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. N. med. Alina Kułakowska Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. N. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. N. med. Jacek Losy Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. N. med. Konrad Rejdak Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek stosujących)	<ul style="list-style-type: none"> Fumaran dimetylu (aktualnie: 50-60%; po objęciu PON refundacją: 40%) Teriflunomid (aktualnie: 10-15%; po objęciu PON refundacją: 5-10%) Interferony beta (aktualnie: 25%; po objęciu PON refundacją: 15-20%) Octan glatirameru (aktualnie: 10-15%; po objęciu PON refundacją: 10%) 	<ul style="list-style-type: none"> Interferon beta (aktualnie: 26%; po objęciu PON refundacją: 20%) Octan glatirameru (aktualnie: 12%; po objęciu PON refundacją: 12%) Fumaran dimetylu (aktualnie: 50%; po objęciu PON refundacją: 40%) Teryflunomid (aktualnie: 12%; po objęciu PON refundacją: 10%) 	<ul style="list-style-type: none"> Fumaran dimetylu (43%) Interferon beta 1b (16,8%) Octan glatirameru (13,4%) Teriflunomid (9,1%) Peginterferon beta 1-a (2,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> Interferon beta (aktualnie: 30%; po objęciu PON refundacją: 20%) Tecfidera [fumaran dimetylu] (aktualnie: 50%; po objęciu PON refundacją: 45%) Aubagio [21eryflunomidu] (aktualnie: 10%; po objęciu PON refundacją: 10%) Copaxone [octan glatirameru] (aktualnie: 10%; po objęciu PON refundacją: 10%)
Technologia najtańsza	Interferony beta Octan glatirameru	<i>Nie wskazano</i>	<i>Nie wskazano</i>	Interferon beta
Technologia najskuteczniejsza	Fumaran dimetylu	<i>Nie wskazano</i>	Fumaran dimetylu	Tecfidera [fumaran dimetylu]
Technologia, która zostanie zastąpiona	„Wprowadzenie ponesimodu do Programu lekowego I linii (B29) spowoduje zmniejszenie stosowania leków aktualnie dostępnych w tym programie (...)”	„Wprowadzenie leku Ponvory do Programu lekowego B29 spowoduje zmniejszenie stosowania dotychczasowych leków dostępnych w tym programie. (...)”	„Ponesimod jest skuteczniejszy od 21eryflunomidu (średnia liczba rzutów choroby w ciągu roku jest mniejsza o około jedną trzecią w porównaniu z pacjentami przyjmującymi teriflunomid). Terapia ponesimodem będzie stopniowo zastępować prawdopodobnie terapię teriflunomidem oraz terapię interferonami”	„Znaczna redukcja zastosowania iniekcyjnych terapii w pierwszej linii leczenia”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22.08.2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 90), w leczeniu postaci rzutowych SM obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”: fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, teryflunomidu;
- w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”: alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab, okrelizumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 22.08.2022)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program Lekowy B.29. „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”							
Grupa limitowa – 1145,0, Fumaran dimetylu							
Tecfidera, kaps. dojel. Twarde, 120 mg	14 szt.	00646520415445	1021,68	1072,76	1072,76	bezpłatny	0
Tecfidera, kaps. dojel. Twarde, 240 mg	56 szt.	00646520415452	4086,72	4291,06	4291,06	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1061,0, Glatirameri acetat							
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp-strzyk.	05909990017065	2970,00	3118,50	2447,17	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991216382	3510,00	3685,50	2097,57	bezpłatny	0
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	28 amp.-strz. Po 1 ml	05909991282882	2330,64	2447,17	2447,17	bezpłatny	0
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926	1998,00	2097,90	2097,57	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1024.5, Interferonum beta 1b							
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2317,68	2433,56	2433,56	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg							
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny	0
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg							
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	3470,04	3643,54	3643,54	bezpłatny	0
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497	3470,04	3643,54	3643,54	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1074.3, Peginterferonum beta-1a							
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1159.0, Teryflunomid							
Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 szt.	05909991088170	2991,60	3141,18	3141,18	bezpłatny	0
Program Lekowy B.46. „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”							
Grupa limitowa – 1160.0, Alemtuzumab							
Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	30038,04	31539,94	31539,94	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1200.0, Kladrybina							
Mavenclad, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	9534,11	10010,82	10010,82	bezpłatny	0
Mavenclad, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348	38136,44	40043,26	40043,26	bezpłatny	0
Mavenclad, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355	57204,66	60064,89	60064,89	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1105.0, Fingolimod							
Gaxenim, kaps. twarde, 0,5 mg	28 szt.	03830070471786	2700,00	2835,00	2835,00	bezpłatny	0
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 szt.	05909990856480	5092,06	5346,66	2835,00	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1116.0, Natalizumab							
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	6156,00	6463,80	6463,80	bezpłatny	0
Grupa limitowa – 1201.0, Okrelizumab							
Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	05902768001174	22499,64	23624,62	23624,62	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Teryflunomid, podawany doustnie w dawce 14 mg trzy razy w tygodniu • fumaran dimetylu podawany doustnie w dawce 240 mg dwa razy na dobę • octan glatirameru, podawany podskórnio w dawce 20 lub 40 mg trzy razy w tygodniu • interferon beta-1a, podawany podskórnio w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu • interferon beta-1a, podawany domięśniowo w dawce 30 µg raz w tygodniu • interferon beta-1b, podawany podskórnio w dawce 250 µg co drugi dzień • peginterferon beta-1a, podawany podskórnio w dawce 125 µg co dwa tygodnie 	<p>Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Populację docelową analiz HTA stanowią pacjenci leczeni w programie lekowym B.29, a zatem komparatorami dla ponesimodu są leki dostępne w tym programie.</p>	<p>Wybór zasadny. Z uwagi na to, że wnioskowane jest dołączenie ponesimodu do programu lekowego B.29, wnioskodawca jako komparatory przyjął wszystkie technologie medyczne dostępne w ramach wspomnianego programu lekowego, co w opinii Agencji jest prawidłowym rozwiązaniem.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla ponesimodu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z RRMS	<ul style="list-style-type: none"> • Postać MS wtórnie postępująca • Postać MS pierwotnie postępująca
Interwencja	Ponesimod	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Teryflunomid (TERI) 14 mg raz dziennie • Fumaran dimetylu (DMF) 240 mg dwa razy dziennie • Octan glatirameru (GA) 20 mg raz dziennie lub 40 mg trzy razy w tygodniu • Interferon beta 1a (IFNB-1a-SC) podawany podskórnio 44 µg trzy razy w tygodniu • Interferon beta 1a (IFNB-1a-IM) podawany domięśniowo 30 µg raz w tygodniu • Interferon beta 1b (IFNB-1b-SC) podawany podskórnio 250 µg co drugi dzień • Pegylowany interferon beta 1a (peg-IFNB-1a) 125 mg co dwa tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • występowanie rzutów choroby • akumulacja niesprawności • brak aktywności choroby • zmiany w obrazie MRI • zmiana w poziomie niesprawności • ocena funkcjonowania pacjenta • ocena funkcji poznawczych • ocena zmęczenia pacjentów • zaprzestanie terapii z dowolnej przyczyny oraz z powodu zdarzeń niepożądanych • bezpieczeństwo terapii • ocena jakości życia 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją • Przedłużenia badań randomizowanych dla interwencji • Badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji • Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne • Prace pogładowe • Opisy pojedynczych przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania w postaci pełnotekstowych publikacji głównych, raportów z badań klinicznych, a także doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opubl kowanych w postaci pełnotekstowej 	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL). Aktualizacja wyszukiwania została przeprowadzona dnia 10 grudnia 2021 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4 lipca 2022.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu porównania bezpośredniego PON z TERI włączono:

- badanie pierwotne z randomizacją **OPTIMUM** (24 publikacje) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) i teryflunomidu (TERI), w czasie obserwacji wynoszącym 2 lata.
- badanie nierandomizowane w toku [REDAKOWANE]

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu porównania bezpośredniego PON z PLC włączono:

- randomizowane badanie **Olsson 2014** (9 publikacji) porównujące PON w różnych dawkach (w tym w zarejestrowanej dawce 20 mg) z placebo PLC, natomiast po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci mogli kontynuować leczenie PON w ramach przedłużenia badania (10 publikacji).

Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował przegląd systematyczny Tong 2021 w którym przedstawiono wyniki porównania PON z innymi modulatorami receptora S1P, które nie stanowią komparatorów zgodnych z PICOS niniejszej analizy. Jednak ze względu na fakt, że jest to jedyny opublikowany przegląd systematyczny obejmujący ponesimod, wnioskodawca zdecydował o jego warunkowym włączeniu do analizy klinicznej, jednakże ostatecznie w Aneksie Wnioskodawcy w rodz. B. w tabeli 12 przegląd systematyczny Tong 2021 został wykluczony z analizy.

Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających ponesimod w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badania zakwalifikowane do porównania bezpośredniego dla PON spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej przedstawiono w AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.1 w tabeli 4.

W celu porównania pośredniego MTC ponesimodu z pozostałymi komparatorami, wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył 50 badań randomizowanych. Badania zakwalifikowane do porównania pośredniego metodą MTC przedstawiono w AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.2. w tabeli 5.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
OPTIMUM <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development LLC and Actelion Pharmaceuticals	- liczby ośrodków: wielośrodkowe 162 ośrodki (Ameryka Północna, Europa, Meksyk, Izrael, Turcja), - liczby ramion: 2, - randomizowane III fazy, - podwójnie zaślepienie, - typ hipotezy: superiority, - okresu obserwacji: 108 tygodni - interwencje: PON vs TERI • PON podawany doustnie w dawce 20 mg (14-dniowym stopniowym zwiększaniem dawki zaczynając od 2 mg w celu złagodzenia działania nasercowego pierwszej dawki)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 18–55 lat; 2) RMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonalda z 2010 r.; 3) Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt; 4) Udokumentowana na podstawie obrazu MRI aktywność choroby; 5) ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 do 1 miesiąca przed skринingiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu 12 do 1 miesiąca przed skринingiem; 6) jedną lub więcej zmian chorobowych mózgu związanych ze wzmocnieniem (Gd+ w badaniu MRI wykonanym w	<u>Pierwszorzędowy:</u> - ARR <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana w kwestionariuszu FSIQ RMS - liczba zmian w MRI - zmiana objętości mózgu - czas do wystąpienia CDA3 - czas do wystąpienia CDA6 - NEDA 3 - NEDA-4 - bezpieczeństwo terapii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> TERI podawany doustnie w dawce 14 mg 	<p>ciągu 6 miesięcy przed wyjściową oceną EDSS;</p> <p>7) pacjenci nieleczeni lub wcześniej leczeni interferonem (IFN) β-1a, IFN β-1b, octanem glatirameru, natalizumabem lub fumaranem dimetylu;</p> <p>8) Pacjenci, którzy wyrazili zgodę na zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu po ostatniej dawce badanego leku.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa PON: 567 Grupa TERI: 566</p>	
<p>Olsson 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals Ltd</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczby ośrodków: wielośrodkowe 94 ośrodki (Europa, Kanada, Australia, Stany Zjednoczone) - liczby ramion: 2 - randomizowane II fazy - podwójnie zaślepienie, - typ hipotezy: superiority, - okresu obserwacji: 24 tygodnie - interwencje: PON vs PLC <p>PON podawany doustnie w dawce 20 mg* (z 7-dniowym stopniowym okresem stosowania PON w dawce 10 mg) vs PLC (*Ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono charakterystykę pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę PON tj. 20 mg dziennie. Nie przedstawiono porównania z PON w dawce 10 i 40 mg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18–55 lat; 2) RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonald'a z 2005 r.; 3) Uzyskanie wyniku w skali EDSS 0–5,5 pkt; 4) Udokumentowana na podstawie obrazu MRI aktywność choroby; 5) ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem; 6) ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu 24 miesięcy przed skринingiem lub co najmniej 1 zmiana Gd+ w T1 rozpoznana podczas badania MRI. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa PON (20 mg): 114 Grupa PLC: 121</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ARR - rzuty choroby - zmiany w MSFC - bezpieczeństwo
<p>Przedłużenie Olsson 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloramienne - randomizowane - podwójnie zaślepienie - okres leczenia: do 432 tygodni <p><u>Schemat leczenia</u> PON podawany doustnie w dawce 10, 20 mg lub 40 mg</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia</u> Zakończony udział w randomizowanym badaniu Olsson 2014</p> <p><u>Liczba pacjentów: 435</u> Grupa PON (10 mg): 139 Grupa PON (20 mg): 145 Grupa PON (40 mg): 151</p>	

Źródło: AKL Wnioskodawcy Aneks rozdz.C.1 (OPTIMUM); Aneks rozdz. C.2. (Olsson 2014); Aneks rozdz. D [redacted] Aneks rozdz. D (przedłużenie Olsson 2014)

Szczegółowy opis badań znajduje się w aneksie C i D wnioskodawcy oraz w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Według wnioskodawcy badanie OPTIMUM porównujące PON vs TERI oraz badanie **Olsson 2014** porównujące PON vs PLC, charakteryzowało niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich analizowanych obszarach, na podstawie oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Handbook. Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT OPTIMUM i Olsson 2014 na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników			
OPTIMUM	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Olsson 2014	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Zródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 4.2.2

W badaniach dotyczących komparatorów ocena ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook różniła się w zależności od obszaru (AKL Wnioskodawcy rozdz. 4.2.2 tabela 8)

- „Ryzyko błędu dotyczące procesu randomizacji zostało ocenione w większości prac jako niskie. W 9 badaniach ryzyko to określono jako niejasne co było podyktowane brakiem lub ograniczonym opisem procesu randomizacji.
- Z kolei ukrycie kodu alokacji w około 1/3 badań oceniono jako niejasne opisane co przyczyniło się do niejasnej oceny tego obszaru dotyczącego błędu systematycznego.
- W większości badania przedstawiały opis zaślepienia pacjentów i personelu, a także osób oceniających wynik co przełożyło się na uznanie ryzyka systematycznego w tym obszarze za niskie.
- W 10 włączonych badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obszarze dotyczącym kompletności danych uznano za niejasne.
- We wszystkich pracach ryzyko popełnienia błędu systematycznego w obszarze selektywnego raportowania wyników oraz innego błędu systematycznego określono jako niskie.”

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy rozdz. 9)

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

- brak badań bezpośrednio porównujących PON z DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a oraz GA, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie metodą MTC; badania włączone do MTC cechowały się pewną heterogenicznością, aczkolwiek należy mieć na uwadze, że wybrana metoda porównania jest najlepszym dostępnym w tej sytuacji sposobem oceny efektywności klinicznej i stanowiła też metodę akceptowaną przez AOTMiT w procesach oceny innych leków stosowanych w MS,
- w badaniu OPTIMUM porównującym PON bezpośrednio z TER1 1/3 pacjentów stosowała uprzednio DMT, przy czym analiza warstwowa wykazała, że PON jest skuteczną terapią zarówno u chorych uprzednio nieleczonych, jak i pacjentów mimo zastosowanego wcześniej leczenia; należy też dodać, że populacja wnioskowana obejmuje chorych zarówno uprzednio nieleczonych jak i leczonych DMT, zatem badanie OPTIMUM odpowiada populacji będącej przedmiotem wniosku o refundację,
- [redacted], aczkolwiek dostępne są też dłuższe dane dla 6-letniego okresu stosowania PON (Olsson 2014), które przedstawiono w niniejszej analizie i które potwierdzają skuteczne działanie PON w RRMS,
- do badania OPTIMUM włączano także pacjentów z SPMS, aczkolwiek była to nieliczna grupa kilkunastu pacjentów z SPMS w każdym z ramion badania (3% w całym badaniu), a przeprowadzona w analizie w podgrupach (Aneks) wskazuje na spójny efekt terapeutyczny w RRMS i SPMS (p dla interakcji >0,05).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Do badania OPTIMUM byli włączani pacjenci w wieku od 18 do 55 lat, zatem w badaniu nie uwzględniono wyników analizy pacjentów dorosłych powyżej 55 r.ż. [redacted] Należy podkreślić, że do proponowanego PL B.29 do leczenia PON kwalifikowani są dorośli pacjenci powyżej 18 lat.
- Do badania OPTIMUM kwalifikowano pacjentów mających ≥ 2 udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 do 1 miesiąca przed skринingiem lub ≥ 1 kliniczny rzut choroby w ciągu 12 do 1 miesiąca przed skринingiem, natomiast zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego B.29 w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, kwalifikowani są pacjenci u których

odnotowano wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją.

- W badaniu OPTIMUM włączono 40% pacjentów bez zmian Gd+ w grupie PON i 35% w grupie TERI, natomiast brak jest danych odnośnie liczby zmian w sekwencji T2.

W programie lekowym B.29 po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia, a za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji: liczba i ciężkość rzutów (2 lub więcej rzutów umiarkowanych lub 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach); zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych (więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2).

- Okres leczenia w badaniu OPTIMUM wynosił 108 tygodni (około 2 lata), jednak pacjenci mogli uczestniczyć

Zgodnie z PL B 29. leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

- Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie Olsson 2014 porównujące PON z placebo, jednakże trzeba mieć na uwadze, że PLC nie stanowi komparatora dla PON.
- W analizie wyniki przedłużonego badania Olsson 2014 przedstawiono na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017, co jest dowodem o niskiej wiarygodności.
- Ograniczenia badań włączonych do porównania pośredniego PON z komparatorami na podstawie AKL Wnioskodawcy rozdz. 4:
 - średni wiek pacjentów 28,1 – 42,4 lat, bowiem do leczenia PON w PL B.29 włączani są pacjenci dorośli powyżej 18 lat;
 - różny okres interwencji od 12 do 144 tygodni (okres interwencji wynosił poniżej 48 tygodni w 23 z 50 badań);
 - łączna liczba zakwalifikowanych pacjentów wynosiła <100 w 5 badaniach (APOLITOS, Bornstein 1987, Etemadifar 2006, Saida 2017, Mokhber 2015);
 - wyniki skuteczności analizowane zgodnie z intencją leczenia ITT w 33 badaniach, natomiast w 15 badaniach zgodnie ze zmodyfikowaną analizą mITT, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, a w 2 badaniach wykorzystano ITT/mITT.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczenia analizy wnioskodawcy podano w rozdz. 4.1.3 niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących PON z DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a oraz GA, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC, zatem wyniki metaanalizy należy interpretować z ostrożnością.
- Populacja objęta badaniem OPTIMUM nie odpowiada populacji docelowej z wniosku w zakresie skali EDDS. Do badania OPTIMUM kwalifikowano pacjentów, którzy według skali niesprawności ruchowej EDSS uzyskali 0–5,5 punktów. Do proponowanego PL B.29 kwalifikowani są pacjenci, u których stan w skali EDSS wynosi 0-4,5 pkt, natomiast kryterium wyłączenia jest stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

❖ Wyniki porównania bezpośredniego PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Roczna częstość rzutów (ARR) – pierwszorzędowy punkt końcowy

W badaniu OPTIMUM w 2 letnim okresie obserwacji, odnotowano 30,5% redukcji rocznej częstości rzutów choroby w grupie PON w porównaniu z TERI.

Tabela 16. Roczna częstość rzutów choroby (ARR) dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PON, [95% CI]^ (N=567)	TERI, [95% CI]^ (N= 566)	PON vs TERI^ ReR [99% CI]	PON vs TERI^ ReR [95% CI]
ARR	108 tyg.	0,202 [0,173; 0,235]	0,290 [0,254; 0,331]	0,695 [0,536; 0,902]^*, p<0,001	0,695 [0,570, 0,848], p=0,0003

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.1; ^publikacja Kappos 2021; *raport EMA 2021; ARR – roczna częstość rzutów (ang. annualized relapse rate); ReR – iloraz częstości (ang. rate ratio)

Nawrót choroby odnotowano u 242 z 567 (43%) pacjentów w grupie PON, a w grupie TERI u 344 z 566 (61%). Zaobserwowano 52% zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby u pacjentów stosujących PON w porównaniu z TERI, a różnice między grupami były istotne statystycznie.

Tabela 17. Odsetek pacjentów z rzutem choroby dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PON* (N=567)	TERI* (N=566)	OR [95% CI]^	NNT [95% CI]^
Odsetek pacjentów z rzutem choroby	108 tyg.	242 (43%)	344 (61%)	0,48 [0,38; 0,61]	6 [5; 9]

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.1; *publikacja Kappos 2021; OR iloraz szans (ang. odds ratio); NNT liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. 30eryf needed to treat)

Ocena w skali EDSS

W badaniu OPTIMUM, w grupie pacjentów stosujących PON nie zaobserwowano pogorszenia niesprawności wyrażonej poprzez wzrost punktacji w skali EDSS pomiędzy wartością wyjściową a 108 tygodniem leczenia. W grupie stosującej TERI odnotowano natomiast wzrost wyniku w skali EDSS, co świadczy o pogorszeniu niesprawności pacjentów pomiędzy wartością wyjściową a 108 tygodniem leczenia, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Tabela 18. Zmiana w skali EDSS (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PON, LSM [95% CI]^ (N=567)	TERI, LSM [95% CI]^ (N= 566)	PON vs TERI^ MD [95% CI], wartość p
Zmiana w skali EDSS#	108 tyg.	0,0 [-0,07; 0,07]	0,13 [0,07; 0,20]	-0,13 [-0,22; -0,04], p=0,0059^^

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.2 (abstrakt i prezentacja konferencyjna Fox 2020; raport EMA); *raport EMA 2021; #Zmiana dodatnia w skali EDSS oznacza pogorszenie sprawności; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); EDSS skala niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale); MD – średnia różnica (ang. mean difference); ^^inna wartość p=0,059

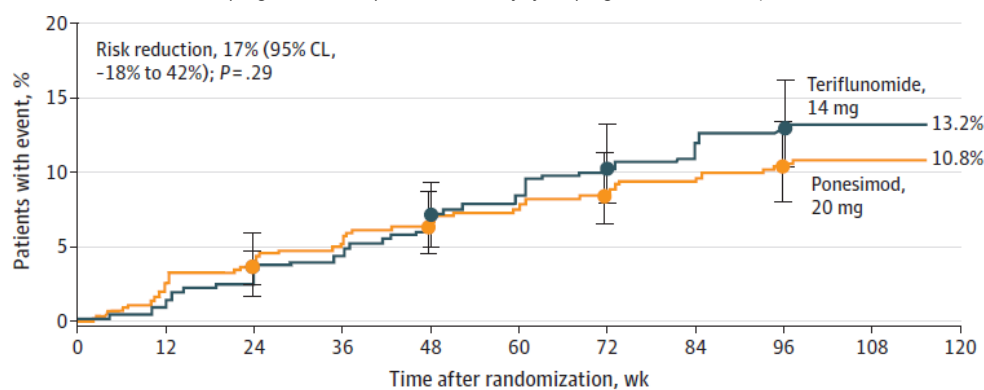
Akumulacja niesprawności

W badaniu OPTIMUM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PON i TERI odnośnie wystąpienia akumulacji niesprawności CDA3 (utrwalonej przez 3 miesiące) lub CDA6 (utrwalonej przez 6 miesięcy). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresie. Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym Keenan 2021b wykazano istotną statystycznie przewagę PON nad TERI w zakresie redukcji występowania co najmniej jednej ze składowych CDA3 w 108 tygodniu leczenia.

Tabela 19. Akumulacja niesprawności MS dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PON (N=567)	TERI (N=566)	HR [95% CI], wartość p	OR [95% CI], wartość p ^{^^}	RD [95% CI], wartość p ^{^^}
CDA3	108 tyg.	57 (10%) [^]	70 (12%) [^]	0,83 [0,58; 1,18], p=0,29 [^]	0,79 [0,55; 1,15]	-0,02 [-0,06; 0,01]
CDA6		46 (8%) [^]	56 (10%) [^]	0,84 [0,57; 1,24], p=0,37 [^]	0,80 [0,53; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Wystąpienie jednej ze składowych CDA3 ^{**}		103 (18,2%*)	136 (24%*)	0,76 [0,59; 0,98], p=0,0346*	-	-

Źródło: ^{^^}AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.3; [^]publikacja Kappos 2021; *abstrakt konferencyjny Keenan 2021b; CDA - potwierdzona akumulacja niesprawności (ang. confirmed disability accumulation); **złożony punkt końcowy CDA, obejmujący zarówno klasyczny składnik CDA (pogorszenie w skali EDSS) jak i wyniki testu 9 otworów (9HPT; ang. 9-Hole Peg Test) oraz testu związanego z czasem przejścia 25 stóp (T25FW; ang. Timed 25-Foot Walk); CDA3 – akumulacja niesprawności utrwalona przez 3 mies.; CDA6 – akumulacja niesprawności utrwalona przez 6 mies.; OR iloraz szans (ang. odds ratio); RD różnica ryzyka (ang. risk difference).



No. at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Ponesimod, 20 mg	567	533	517	503	492	480	469	458	449	315		
Teriflunomide, 14 mg	566	548	528	513	491	481	467	460	439	290		

Rysunek 3. Czas do wystąpienia CDA3 dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM – publikacja Kappos 2021)

Zmiany w obrazie MRI

Odnotowano istotną statystycznie, 56% redukcję średniej liczby aktywnych zmian demielinizacyjnych widocznych w MRI/rok w grupie PON w porównaniu z TERI. Zaobserwowano również istotną statystycznie 58% redukcję nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T1 na skan. Odnotowano istotnie statystyczną przewagę pomiędzy PON nad TERI odnośnie redukcji objętości mózgu o prawie 1/3, w grupie PON w porównaniu z grupą TERI.

Tabela 20. Zmiany w obrazie MRI dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PON*		TERI*		ReR [95% CI], wartość p*	MD [95% CI], wartość p*
		N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]		
Aktywne zmiany Gd+ w obrazie MRI/rok	108 tyg.	539	1,41 [1,22; 1,62]	536	3,16 [2,75; 3,63]	0,44 [0,36; 0,54], p<0,001	-
Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T1/skan		540	0,18 [0,14; 0,22]	538	0,43 [0,35; 0,53]	0,42 [0,31; 0,56], p<0,001	-
Procentowa zmiana objętości mózgu względem wartości wyjściowej ^{**}		436	-0,91 [-1,03; -0,79 ^{^^}]	434	-1,25 [-1,36; -1,13 ^{^^}]	-	0,34 [0,17; 0,50], p<0,001

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.4; *publikacja Kappos 2021; **średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; MD – średnia różnica (ang. mean difference); ReR – iloraz częstości (ang. rate ratio); Gd+ gadolino-zależne (np. zmiany); ^{^^}inna wartość (dodatnia) w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.1.4

Aktywność choroby

Istotną statystycznie różnicę na korzyść PON w porównaniu z TERI wykazano w zakresie szansy wystąpienia stanu bez trójskładnikowej aktywności choroby NEDA 3 (brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2), a także w zakresie szansy wystąpienia braku czteroskładnikowej aktywności choroby NEDA 4 (brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej).

Tabela 21. Brak aktywności choroby NEDA dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punk końcowy	Okres obserwacji	PON*		TERI*		OR [95% CI], wartość p [^]
		N	średnia [95% CI]	N	średnia [95% CI]	
NEDA-3 [#]	108 tyg.	564	25,0% [21,4; 29,0]	558	16,4% [13,5; 19,8]	1,70 [1,27; 2,28], p<0,001
NEDA-4 ^{##}		526	11,4% [8,7; 14,6]	532	6,5% [4,7; 9,0]	

Źródło: [^]AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.5; *publikacja Kappos 2021; OR – iloraz szans; NEDA – brak aktywności choroby (ang. no evidence of disease activity); [#] NEDA-3 brak aktywności choroby (bez trójskładnikowej aktywności choroby: brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2); ^{##}NEDA-4 brak aktywności choroby (bez czteroskładnikowej aktywności choroby: brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej)

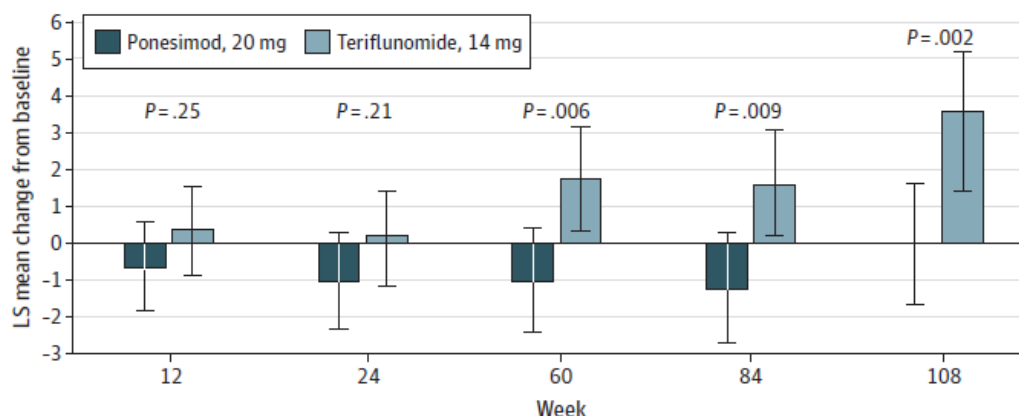
Ocena zmęczenia za pomocą kwestionariusza FSIQ RMS

W badaniu OPTIMUM zmianę poziomu zmęczenia pacjentów mierzono względem wartości wyjściowej za pomocą kwestionariusza FSIQ RMS i odnotowano istotne statystycznie obniżenie poczucia zmęczenia względem wartości początkowej w grupie PON w porównaniu z TERI.

Tabela 22. Zmiana poziomu zmęczenia pacjentów (wartość wyjściowa vs 108. Tydzień leczenia) mierzona kwestionariuszem FSIQ RMS dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punk końcowy	Okres obserwacji	PON*		TERI*		MD [95% CI], wartość p [^]
		N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	
Zmiana poziomu zmęczenia w kwestionariuszu FSIQ RMS [#]	108 tyg.	449	-0,01 [-1,60; 1,58]	458	3,56 [1,96; 5,16]	-3,57 [-5,83; -1,32], p=0,002

Źródło: [^]AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.6 ; *publikacja Kappos 2021; [#] Wynik dodatni w kwestionariuszu FSIQ RMS oznacza zwiększenie zmęczenia; FSIQ-RMS – kwestionariusz oceny objawów i skutków zmęczenia w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. Least squares mean); MD – średnia różnica (ang. mean difference)



No. of patients					
Ponesimod, 20 mg (n=567)	412	417	409	386	344
Teriflunomide, 14 mg (n=566)	421	422	417	389	328

Rysunek 4. Zmiana poziomu zmęczenia pacjentów względem (baseline vs 12, 24, 60, 80. I 108. Tydzień leczenia) mierzona kwestionariuszem FSIQ-RMS dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM – publikacja Kappos 2021)

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił odsetek pacjentów z poprawą odnośnie poziomu zmęczenia dla porównania PON vs TERI na podstawie abstraktu konferencyjnego Keenan 2021a (AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.6).

Ocena funkcjonowania pacjenta

Na podstawie abstraktu i prezentacji konferencyjnej Fox 2020 wykazano, że PON w porównaniu z TERI przyczynia się do statystycznie istotnego polepszenia sprawności pacjentów mierzonej skalą MSFC.

Tabela 23. Zmiana w poziomie sprawności pacjentów (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) mierzona skalą MSFC dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punk końcowy	PON		TERI		PON vs TERI
	N	LSM/średnia [95% CI]	N	LSM/średnia [95% CI]	MD [95% CI], wartość p
Zmiana w skali MSFC# (Z-score)	471	0,02* [-0,022; 0,061]^	470	-0,039* [-0,080; 0,002]^	0,059* [0,001; 0,117]^ p=0,047*

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.7; *abstrakt i prezentacja konferencyjna Fox 2020; #wynik dodatni w skali MSFC oznacza polepszenie stanu niesprawności pacjenta; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); MSFC – skala sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite).

Wyniki składowych części skali MSFC przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.1.7.

Funkcje poznawcze

Na podstawie abstraktu i prezentacji konferencyjnej Fox 2020, funkcje poznawcze pacjentów mierzona testem SDMT były zbliżone pomiędzy grupami PON i TERI.

Tabela 24. Zmiana w skali SDMT (wartość wyjściowa vs 108 tydzień leczenia) dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punk końcowy	PON^		TERI^		PON vs TERI^
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	MD [95% CI], wartość p
Zmiana w skali SDMT#	567	1,31 [0,55; 2,07]	566	1,24 [0,49; 2,00]	0,07 [-1,00; 1,14], p=0,9029

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.8 (abstrakt i prezentacja konferencyjna Fox 2020, raport EMA); # zmiana dodatnia oznacza pogorszenie sprawności; SDMT – test symboli cyfr (ang. Symbol Digit Modalities Test)

Jakość życia

Na podstawie raportu EMA 2021 zaobserwowano polepszenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 w grupie PON w domenach związanych z fizycznym stanem zdrowia, funkcjonowaniem społecznym, natomiast w grupie TERI odnotowano pogorszenie względem wartości wyjściowych w wymienionych domenach. W przypadku psychicznego stanu zdrowia oraz ogólnego stanu zdrowia odnotowano pogorszenie w grupie PON, a w grupie TERI polepszenie jakości życia. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania między grupami PON i TERI, natomiast przeprowadzone obliczenia własne wnioskodawcy wykazały brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie wszystkich domen kwestionariusza SF-36.

Tabela 25. Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36 między wartością wyjściową (baseline) a 108 tygodniem leczenia dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punk końcowy		Okres obserwacji	PON* średnia (SD) (N=400)	TERI* średnia (SD) (N=394)	PON vs TERI^ MD [95% CI]
Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36#	Fizyczny stan zdrowia	108 tyg.	0,05 (7,353)	-0,26 (7,819)	0,31 [-0,75; 1,37]
	Psychiczny stan zdrowia		-0,14 (10,494)	0,94 (9,729)	1,08 [-2,49; 0,33]
	Ból		-0,47 (9,248)	-0,45 (9,394)	-0,02 [-1,32; 1,28]
	Ogólny stan zdrowia		-0,11 (8,077)	0,05 (8,569)	-0,16 [-1,32; 1,00]

Punk końcowy		Okres obserwacji	PON* średnia (SD) (N=400)	TERI* średnia (SD) (N=394)	PON vs TERI [^] MD [95% CI]
	Funkcjonowanie społeczne		0,45 (10,261)	-0,50 (9,573)	0,95 [-0,34; 2,24]
	Witalność		0,47 (8,944)	0,66 (9,7828)	-0,19 [-1,49; 1,11]

Źródło: [^]AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.11; *raport EMA 2021; # Zmiana dodatnia w kwestionariuszu SF-36 oznacza polepszenie jakości życia; SF-36 kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. The Short Form 36 Health Survey)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: [^]AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.1.1

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: [^]AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.1.1

[Redacted]

[Redacted]

(źródło AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.1.2).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.1.1 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.1.1

❖ Badanie Olsson 2014 (przedłużone) PON vs PLC

Roczna część rzutów MS (ARR)

W przedłużonym badaniu Olsson 2014 w 6 letnim okresie obserwacji, zaobserwowano, że stosowanie PON w dawce 20 mg wiązało się z uzyskaniem ARR na poziomie 0,15, a obserwowana wartość jest zbliżona do wyników dla PON uzyskanych w badaniu randomizowanym OPTIMUM.

Na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 odnotowano względną redukcję ryzyka wystąpienia rzutu choroby 33,5%, $p=0,043$.

Tabela 30. Roczna część rzutów MS (ARR) dla PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson 2014

Punkt końcowy	Okres interwencji	PON (20 mg) ARR [95% CI] (N=145)	wartość p
ARR	6 lat	0,15* [0,11; 0,21]^	$p=0,043^{\wedge}$

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.2.1; *poster konferencyjny Havrdova 2017

Zmiana w obrazie MRI

W przedłużonym badaniu Olsson 2014 średnia liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 i nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 u osób stosujących długoterminowo PON 20 mg wyniosła na osobę odpowiednio 0,77 i 0,29.

Na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI na osobę/skan wyniosła 44%, $p=0,007$, natomiast względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI na osobę/24 tygodnie wyniosła 66,9%, $p<0,0001$.

Tabela 31. Zmiana w obrazie MRI dla PON (20 mg) – przedłużenie badanie Olsson 2014

Punkt końcowy		Okres interwencji	PON (20 mg), średnia (95% CI] (N=145)	wartość p
Zmiana w obrazie MRI	średnia liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI na osobę/skan	6 lat	0,77* [0,57; 1,03]^	$p=0,007^{\wedge}$
	średnia liczba nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI na osobę/24 tygodnie		0,29* [0,22; 0,39]^	$p<0,001^{\wedge}$

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.2.2; *poster konferencyjny Havrdova 2017

Akumulacja niesprawności

W przedłużonym badaniu Olsson 2014 prawdopodobieństwo wystąpienia CDA6 wynosiło 16,4% w 6 roku stosowania PON w dawce 20 mg.

Tabela 32. Progresa niesprawności MS dla PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson 2014

Punkt końcowy	Okres interwencji	Estymowany odsetek pacjentów z CDA6 [95% CI]
CDA6	6 lat	16,4%* [bd]

Źródło: AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.2.3; *poster konferencyjny Havrdova 2017

Wyniki badania **Olsson 2014** przedstawiono w Aneksie H Wnioskodawcy w rozdz. H.2. bowiem PLC nie stanowi komparatora dla PON. Wyniki dla pacjentów kontynuujących terapię PON (czas trwania terapii wyniósł 6 lat) w przedłużonym badaniu Olsson 2014, przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

❖ Porównanie pośrednie PON z komparatorami



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.3.1;

--	--	--

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.3.2; ^^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.3.3;

Dodatkowo szczegółowe wyniki metaanalizy PON z wszystkimi komparatorami przedstawiono w Aneksie Wnioskodawcy w rozdz. G. Jednostkowe wyniki badań włączonych do porównania pośredniego zamieszczono w Aneksie Wnioskodawcy w rozdz. F.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

❖ Wyniki porównania bezpośredniego PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Zaprzestanie terapii

W badaniu OPTIMUM zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON i TERI w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny oraz z powodu AE.

Tabela 35. Zaprzestanie terapii dla porównania PON vs TERI (OPTIMUM)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PON n (%) [*] (N=565)	TERI n (%) [*] (N=566)	OR [95% CI] [^]	RD [95% CI] [^]
Zaprzestanie z jakiegokolwiek przyczyny	108 tyg.	94 (17%)	93 (16%)	1,02 [0,74; 1,39]	0,002 [-0,04; 0,05]
Zaprzestanie z powodu AE		49 (9%)	34 (6%)	1,49 [0,94; 2,34]	0,03 [-0,004; 0,06]

Źródło: [^]AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.9; ^{*}publikacja Kappos 2021; TEAE – zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)

Zdarzenia niepożądane

W badaniu OPTIMUM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON i TERI w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem TEAE, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem SAE.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	PON n (%) [*] (N=565)	TERI n (%) [*] (N=566)	OR [95% CI] [^]	RD [95% CI] [^]
TEAE ogółem	502 (89%)	499 (88%)	1,07 [0,74; 1,54]	0,01 [-0,03; 0,04]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	49 (9%)	34 (6%)	1,49 [0,94; 2,34]	0,03 [-0,004; 0,06]
SAE ogółem	2 (0,4%)	4 (0,7%)	0,50 [0,09; 2,74]	-0,004 [-0,01; 0,005] ^{^^}
TEAE prowadzące do zgonu	-	2 (0,4%) [#]	-	-

Źródło: [^]AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.10; ^{*}publikacja Kappos 2021; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); TEAE – zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events); [#]jeden zgon spowodowany niewydolnością tętnicy wieńcowej i jeden spowodowany MS, oba zostały uznane za niezwiązane z lekiem; ^{^^} na podstawie obliczeń własnych Agencji RD=0 (-0,01; 0)

W badaniu OPTIMUM odnotowano istotny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia stężenia aminotransferaz (alaninowej i asparaginowej) i duszności w grupie PON w porównaniu z TERI. Zaobserwowano istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki oraz łysienia.

Zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania analizowanych w czasie trwania terapii oraz do 15. Dnia po zakończeniu leczenia, tj.: zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych, zdarzenia płucne (najczęściej występującym zdarzeniem tego typu była duszność), zmiany w tętnie i pracy serca, napady padaczkowe.

Tabela 37. Szczegółowe zdarzenia niepożądane – wyniki istotne statystycznie dla porównania PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Punkt końcowy	PON n (%) (N=565)	TERI n (%) (N=566)	OR [95% CI] ^{^^}	NNH [95% CI] ^{^^}	NNT [95% CI] ^{^^}
Szczegółowe zdarzenia niepożądane					
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	110 (19%) [*]	53 (9%) [*]	2,34 [1,65; 3,32]	9 [7; 16]	-
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	36 (6%) [*]	20 (4%) [*]	1,86 [1,06; 3,25]	35 [18; 318]	-
Duszność	30 (5%) [*]	7 (1%) [*]	4,48 [1,95; 10,28]	24 [16; 49]	-
Biegunka	20 (4%) [*]	44 (8%) [*]	0,44 [0,25; 0,75]	-	24 [15; 65]
Łysienie	18 (3%) [*]	72 (13%) [*]	0,23 [0,13; 0,38]	-	11 [8; 16]
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania^{^^} z uwzględnieniem ich rodzaju, raportowane w trakcie trwania oraz 15 dni po zakończeniu terapii					

Punkt końcowy		PON n (%) (N=565)	TERI n (%) (N=566)	OR [95% CI]^	NNH [95% CI]^	NNT [95% CI]^
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych	1 dzień po zakończeniu leczenia	128 (23%)^	69 (12%)^	2,11 [1,53; 2,90]	9 [6; 16]	-
	15 dni po zakończeniu leczenia	145 (26%)^	82 (14%)^	2,04 [1,51; 2,75]	8 [6; 15]	-
Zdarzenia płucne		45 (8%)^	15 (3%)^	3,18 [1,75; 5,77]	18 [12; 36]	-
Duszność		30 (5%)*	7 (1%)*	4,48 [1,95; 10,28]	24 [16; 49]	-
Wpływ na tętno i rytm serca plus niedociśnienie w 1. Dniu		12 (2%)^	2 (0,4%)^	6,12 [1,36; 27,47]	56 [32; 206]	-
Napad padaczkowy (ang. seizure)		8 (1%)^	1 (0,2%)^	8,11 [1,01; 65,10]	90 [43; 486]	-

Źródło: ^^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.1.10; *EMA 2021; ^publikacja Kappos 2021; ^^Występujące do 15 dni leczenia (chyba, że zaznaczono inaczej)

Pozostałe szczegółowe zdarzenia niepożądane na podstawie badania OPTIMUM dla których różnice między PON i TERI były nieistotne statystycznie przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 5.1.10 w tabeli 26, 27, 28, 29.

❖ Badanie przedłużone Olsson 2014 (PON vs PLC)

Zaprzestanie terapii

Na podstawie prezentacji konferencyjnej Keenan 2020 po około 9,4 roku leczenia, około 60% osób pozostało na terapii PON w ramach badania podstawowego Olsson 2014 i jego przedłużenia.

Tabela 38. Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny w grupie PON (20 mg) – badanie Olsson 2014

Punkt końcowy	Okres interwencji	PON (20 mg) n/N (%)
Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny	9,4 roku^	56/145^ (39%*)

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.2.4; *prezentacja konferencyjna Keenan 2020

Bezpieczeństwo terapii

Na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017, w ciągu 6 lat stosowania PON (20 mg) zdarzenia niepożądane AE wystąpiły u 91% pacjentów, a poważne SAE u 15,1% pacjentów, AE prowadzące do przerwania leczenia 13,8% pacjentów.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane w grupie PON (20 mg) – przedłużenie badania Olsson 2014, okres obserwacji: 6 lat

Punkt końcowy	PON (20 mg) n/N (%)
AE ogółem	132/145 (91%)
SAE ogółem	20/145 (14%)
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	15/145 (10%)
AE występujące u >10% pacjentów	
Zapalenie nosogardzieli	37/145 (25%)
Ból głowy	29/145 (20%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24/145 (17%)
Zapalenie oskrzeli	17/145 (12%)
Grypa	16/145 (11%)
Zawroty głowy	13/145 (9%)
Zakażenie dróg moczowych	16/145 (11%)
Zmęczenie	19/145 (13%)

Punkt końcowy	PON (20 mg)^ n/N (%)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	15/145 (10%)

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.2.2.5

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badania Olsson 2014, przedstawiono w Aneksie Wnioskodawcy w rozdz. G.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: ^AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.3.4;

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa dla porównania PON z komparatorami przedstawiono w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 5.3.6. Dodatkowo szczegółowe wyniki porównania pośredniego w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w Aneksie Wnioskodawcy w rozdz. G.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Działania niepożądane na podstawie ChPL Ponvory

Na podstawie ChPL Ponvory, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania ponesimodu są: zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Tabela 41. Zestawienie działań niepożądanych stwierdzane podczas stosowania ponesimodu w kontrolowanych badaniach klinicznych i niekontrolowanych badaniach rozszerzonych, występujących bardzo często (≥1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

Zródło: ChPL Ponvory (dostęp: 22.08.2022 r.)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Ponvory

- Bradyarytmia

Rozpoczynanie leczenia ponesimodem

Przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać elektrokardiogram (EKG) w celu ustalenia, czy występują zaburzenia przewodnictwa. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi stanami chorobowymi zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki.

Rozpoczęcie leczenia ponesimodem może skutkować przejściowym zmniejszeniem częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) i opóźnieniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV), dlatego należy zastosować schemat wstępnego zwiększania dawki do osiągnięcia dawki podtrzymującej ponesimodu równej 20 mg.

Po podaniu pierwszej dawki ponesimodu, zmniejszenie częstości akcji serca (HR) zwykle rozpoczyna się w ciągu godziny i osiąga swój nadir w ciągu 2-4 godzin. HR zwykle powraca do poziomu wyjściowego 4-5 godzin po podaniu. Średni spadek HR w 1. Dniu dawkowania (2 mg) wynosił 6 uderzeń na minutę. Przy zwiększaniu dawki po 1. Dniu, spadek HR jest mniej wyraźny i nie obserwuje się dalszego spadku HR po 3. Dniu.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia ponesimodem u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne ze względu na addytywny wpływ na zmniejszenie częstości akcji serca; może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia beta-blokerami przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem.

U pacjentów otrzymujących stabilną dawkę leku beta-adrenolitycznego, przed wprowadzeniem leczenia ponesimodem należy ocenić spoczynkowe HR. Jeśli spoczynkowe HR jest większe niż 55 uderzeń na minutę w przypadku długotrwałego leczenia beta-adrenolitykami, można wprowadzić ponesimod. Jeśli spoczynkowe HR jest mniejsze lub równe 55 uderzeń na minutę, stosowanie leków beta-adrenolitycznych należy przerwać do momentu, gdy wartość wyjściowa HR będzie większa niż 55 uderzeń na minutę. Następnie można rozpocząć leczenie ponesimodem i ponownie rozpocząć leczenie beta-adrenolitykiem po zwiększeniu dawki ponesimodu do docelowej dawki podtrzymującej. Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi można rozpocząć u pacjentów otrzymujących stabilne dawki ponesimodu.

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca

Z powodu ryzyka wystąpienia przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca (HR) w wyniku rozpoczęcia leczenia ponesimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki, wdrożenie 4-godzinnego monitorowania u pacjentów z bradykardią zatokową [HR mniej niż 55 uderzeń na minutę], blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego lub drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub niewydolnością serca, które wystąpiły ponad 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i w stanie ustabilizowanym.

Pierwszą dawkę ponesimodu należy podać w warunkach, w których dostępne są odpowiednie środki do leczenia objawowej bradykardii. Przez 4 godziny po podaniu pierwszej dawki należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych bradykardii z minimum cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów należy wykonać EKG pod koniec 4-godzinnego okresu obserwacji.

Zaleca się przeprowadzenie dodatkowego monitorowania po 4 godzinach, gdy wystąpi którakolwiek z poniżej wymienionych nieprawidłowości (nawet w przypadku braku objawów), należy kontynuować monitorowanie do czasu usunięcia nieprawidłowości:

- częstość akcji serca po 4 godzinach od podania dawki wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę
- częstość akcji serca po 4 godzinach od podania dawki osiąga najniższą wartość, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić
- w EKG wykonanym po 4 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia.

Jeśli po podaniu wystąpi objawowa bradykardia, bradyarytmia lub objawy związane z przewodnictwem, lub jeśli w ciągu 4 godzin po podaniu wystąpi nowy epizod bloku przedsionkowiokomorowego (AV) drugiego stopnia lub wyższego lub odstęp QTc będzie większy lub równy 500 ms, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie, ciągłe monitorowanie EKG i kontynuować monitorowanie aż do ustąpienia objawów, jeśli nie jest wymagane leczenie farmakologiczne. Jeśli leczenie farmakologiczne jest wymagane, należy kontynuować monitorowanie przez noc i powtórzyć 4-godzinne monitorowanie po podaniu drugiej dawki.

Aby określić czy można bezpiecznie stosować terapię oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem u następujących grup pacjentów:

- U pacjentów ze znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc powyżej 500 ms) lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze działające arytmogennie (ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu torsades de pointes)
- U pacjentów z trzepotaniem lub migotaniem przedsionków lub arytmia, leczonych lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalolol).
- U pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością zdekompensowaną serca występującą dłużej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, chorobą naczyniowo-mózgową (TIA, udar mózgu który wystąpił wcześniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia) oraz niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ponieważ znaczna bradykardia może być u tych pacjentów źle tolerowana, leczenie nie jest zalecane.
- U pacjentów z blokiem AV drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym serca w wywiadzie.
- U pacjentów z nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie.
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zmniejszające częstość akcji serca (np. betaadrenolityki, inne niż dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego – diltiazem i werapamil, oraz inne leki, które mogą zmniejszać HR, takie jak digoksyna), należy rozważyć ewentualną potrzebę zmiany na produkty lecznicze nie zmniejszające HR. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych podczas rozpoczynania leczenia ponesimodem może wiązać się z ciężką bradykardią i blokiem przewodnictwa.

- Zakażenia

Ryzyko zakażeń

Ponesimod powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do 30-40% wartości wyjściowej w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu ponesimod może zwiększać ryzyko zakażeń. Odnotowano zagrażające życiu i rzadkie śmiertelne zakażenia w związku z zastosowaniem modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P).

Przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi z rozmazem (w tym oznaczenie liczby limfocytów).

Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ należy przerwać leczenie ponesimodem do czasu, gdy liczba limfocytów powróci do poziomu $>0,8 \times 10^9/l$, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ponesimodem.

Rozpoczęcie podawania ponesimodu u pacjentów z jakimkolwiek czynnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia.

Podczas leczenia u pacjentów z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i terapeutyczne. W razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć zawieszenie leczenia ponesimodem.

W programie badawczym, działania farmakodynamiczne, takie jak działanie zmniejszające liczbę limfocytów obwodowych, powróciły do normy w ciągu 1 tygodnia po zaprzestaniu stosowania ponesimodu. W badaniu OPTIMUM liczba limfocytów obwodowych powróciła do normy w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu stosowania ponesimodu, co było pierwszym ocenianym punktem czasowym. Należy zachować czujność w zakresie występowania objawów zakażenia przez 1-2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania ponesimodu.

Zakażenia wirusem opryszczki

W programie badawczym ponesimodu zgłaszano przypadki zakażenia wirusem opryszczki.

U pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego cyklu szczepienia przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (ang. varicella zoster virus, VZV) należy przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko VZV. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego cyklu szczepienia przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie ponesimodem 4 tygodnie po szczepieniu.

Zakażenia kryptokokowe

Zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (ang. cryptococcal meningoencephalitis, CM) ze skutkiem śmiertelnym oraz rozlane zakażenia kryptokokowe podczas stosowania innych modulatorów receptora S1P. Nie zgłoszono przypadków CM u pacjentów leczonych ponesimodem w programie badawczym. Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do występowania objawów klinicznych lub podmiotowych CM. Pacjenci z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, odpowiadającymi zakażeniu kryptokokowemu, powinni zostać poddani szybkiej ocenie diagnostycznej i leczeniu. Leczenie ponesimodem powinno być zawieszane do czasu wykluczenia zakażenia kryptokokowego. W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia to wirusowe zakażenie oportunistyczne mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zwykle występuje u pacjentów z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdolność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości.

Nie zgłaszano przypadków PML u pacjentów leczonych ponesimodem w programie badawczym; jednakże PML zgłaszano u pacjentów leczonych modulatorem receptora S1P i w przypadku stosowania innych terapii w stwardnieniu rozsianym (MS) i był on związany z pewnymi czynnikami ryzyka (np. pacjenci z obniżoną odpornością, politerapia lekami immunosupresyjnymi). Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań rezonansu magnetycznego (MRI), które mogą wskazywać na PML. Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie wcześniej, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie ponesimodem do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ponesimodem.

Wcześniejsze i jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi.

U pacjentów przyjmujących leki przeciwnowotworowe, modulujące układ odpornościowy lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy), lub jeśli w przeszłości stosowano te produkty lecznicze, przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem należy rozważyć ewentualne niezamierzone addycyjne działanie na układ odpornościowy.

W przypadku zmiany leczenia z immunosupresyjnych produktów leczniczych o przedłużonym działaniu immunologicznym należy uwzględnić ich okres półtrwania i mechanizm działania, aby uniknąć addycyjnego działania immunologicznego, a jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby po rozpoczęciu stosowania ponesimodu.

Modelowanie farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne wskazuje, że liczba limfocytów powróciła do normalnego zakresu u >90% zdrowych osób w ciągu 1 tygodnia od zakończenia terapii ponesimodem. W programie badawczym działania farmakodynamiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych, powróciły do normy w ciągu 1 tygodnia od zakończenia terapii ponesimodem.

Stosowanie leków immunosupresyjnych może prowadzić do addycyjnego działania na układ odpornościowy, dlatego należy zachować ostrożność do 1 tygodnia po podaniu ostatniej dawki ponesimodu.

Szczepienia

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepień u pacjentów przyjmujących ponesimod. Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli są stosowane podczas leczenia ponesimodem.

Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie stosowania ponesimodu. Jeżeli konieczne jest zastosowanie szczepionki żywej atenuowanej, należy przerwać leczenie ponesimodem na 1 tydzień przed i do 4 tygodni po planowanym szczepieniu.

- Obrzęk płamki żółtej

Ponesimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie oceny dna oka, w tym płamki żółtej, przed rozpoczęciem leczenia i ponownie w dowolnym momencie, jeśli pacjent zgłosi jakiegokolwiek zmiany dotyczące widzenia podczas leczenia ponesimodem.

W badaniach klinicznych u pacjentów ze wszystkimi dawkami ponesimodu częstość występowania obrzęku płamki żółtej wynosiła 0,7%, u większości pacjentów występowały wcześniejsze czynniki ryzyka lub współistniejące stany chorobowe. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

U chorych z obrzękiem płamki żółtej nie należy rozpoczynać terapii ponesimodem do czasu jego ustąpienia.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia ponesimodem u pacjentów z obrzękiem płamki. U pacjentów z objawami wzrokowymi obrzęku płamki należy dokonać oceny i w razie potwierdzenia zaleca się przerwanie leczenia ponesimodem. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia po ustąpieniu obrzęku płamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta

Obrzęk płamki żółtej u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej lub cukrzycą w wywiadzie

Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie oraz chorzy na cukrzycę są narażeni na zwiększone ryzyko obrzęku płamki żółtej podczas terapii modulatorami receptora S1P. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem pacjenci ci powinni regularnie wykonywać badania dna oka, w tym płamki żółtej, a w trakcie terapii powinni być poddawani ocenie kontrolnej.

- Działania na układ oddechowy

U pacjentów leczonych ponesimodem obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) i zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO), najczęściej występujące w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia. Objawy oddechowe związane z leczeniem ponesimodem mogą zostać zniesione po podaniu krótko działającego agonisty beta2.

Ponesimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Podczas terapii ponesimodem należy wykonać spirometryczną ocenę czynności oddechowej, jeśli jest to wskazane klinicznie.

- Uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych ponesimodem może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz. Ostatnie (tj. w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i bilirubiny należy poddać przeglądowi przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem.

U pacjentów, u których występują objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak: niewyjaśnione nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak łaknienia, wysypka z eozynofilią lub żółtaczką i (lub) ciemny mocz w trakcie leczenia, należy monitorować hepatotoksyczność. Leczenie ponesimodem należy przerwać w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby (np. AIAT przekraczające 3-krotnie górną granicę normy, a bilirubina całkowita przekraczająca 2-krotnie górną granicę normy).

Chociaż nie ma danych pozwalających ustalić, czy u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonych wartości testów czynności wątroby podczas stosowania ponesimodu, należy zachować ostrożność podczas stosowania ponesimodu u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono istotne choroby wątroby.

- Zwiększone ciśnienie krwi

U pacjentów leczonych ponesimodem zaobserwowano łagodny, odwracalny wzrost ciśnienia tętniczego (średnia zmiana mniejsza niż 3 mmHg). Ciśnienie krwi powinno być regularnie monitorowane podczas leczenia ponesimodem i odpowiednio kontrolowane.

- Nowotwory skóry

Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec pacjentów leczonych ponesimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

- Kobiety w wieku rozrodczym

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że ponesimod może powodować uszkodzenia płodu. Z powodu ryzyka dla płodu ponesimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym należy uzyskać negatywny wynik testu ciążyowego. Ponieważ okres wyplukiwania ponesimodu z organizmu trwa około 1 tygodnia, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 1 tydzień po przerwaniu stosowania ponesimodu.

- Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących modulator receptora S1P odnotowano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Takie przypadki nie były zgłaszane u pacjentów leczonych ponesimodem w programie badawczym. Jednakże, jeśli u pacjenta leczonego ponesimodem wystąpią jakiegokolwiek nieoczekiwane neurologiczne lub psychiatryczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe

(np. deficyty poznawcze, zmiany zachowania, korowe zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne neurologiczne przedmiotowe lub podmiotowe objawy korowe), jakiegokolwiek objaw przedmiotowy lub podmiotowy sugerujący wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub przyspieszone pogorszenie stanu neurologicznego, lekarz powinien niezwłocznie zaplanować pełne badanie fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć wykonanie badania MRI. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu PRES, leczenie ponesimodem należy przerwać.

- Nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania ponesimodu

Po przerwaniu stosowania innego modulatora receptorów S1P rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efekt z odbicia. Należy rozważyć możliwość ciężkiego zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia ponesimodem. Po zaprzestaniu leczenia ponesimodem należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia ciężkiego zaostrzenia lub nawrotu wysokiej aktywności choroby i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie.

Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeprowadził wyszukiwane ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania ponesimodu (PON) w czerwcu 2021 roku (aktualizacja w październiku 2021 roku), na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA), w tym komunikaty i zalecenia Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ponesimodu stosowanego w MS. Analitycy Agencji także nie odnaleźli komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ponesimodu stosowanego w MS w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dnia 22.08.2022 r.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy została zaprezentowana w rozdz. 6 AKL.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo remisyjną postacią stwardnienia rozsianego RRMS, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10, G 35).”

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył randomizowane badanie III fazy (OPTIMUM) porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) z teryflunomidem (TERI) przez 2 lata.

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył także randomizowane badanie II fazy (Olsson 2014) porównujące PON z placebo PLC, jednakże ze względu na to, że PLC nie stanowiło aktywnego komparatora dla PON, przedstawiono jedynie wyniki przedłużenia badania Olsson 2014, w którym czas trwania terapii PON wynosił 6 lat. W analizie wyniki przedłużonego badania Olsson 2014 przedstawiono na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017, co jest dowodem o niskiej wiarygodności.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących PON z DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a oraz GA, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC.

. Wyniki metaanalizy sieciowej porównujących PON z komparatorami należy interpretować z ostrożnością.

Analiza skuteczności

W badaniu randomizowanym OPTIMUM w którym bezpośrednio porównano ponesimod z teryflunomidem odnotowano istotną statystycznie przewagę PON nad TERI w odniesieniu do:

- zmniejszenia średniorocznej częstości rzutów (ReR = 0,695 [0,570, 0,848]),
- 52% zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby (OR = 0,48 [0,38; 0,61]),
- zmiany sprawności w skali EDSS (MD = -0,13 [-0,22; -0,04]),
- zmiany w obrazie MRI:
 - zmniejszenia liczby zmian Gd+ w obrazie MRI/rok (ReR = 0,44 [0,36; 0,54]),
 - zmniejszenia liczby zmian nowych lub powiększających się zmian w obrazie T1/skan (ReR = 0,42 [0,31; 0,56]),
 - zmiany objętości mózgu względem wartości wyjściowej (MD = 0,34 [0,17; 0,50]),
- wzrostu szans wystąpienia braku aktywności choroby:
 - NEDA-3: brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 (OR = 1,70 [1,27; 2,28]),
 - NEDA-4: brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej (OR = 1,85 [1,24; 2,7]),
- obniżenia poczucia zmęczenia ocenionego w skali FSIQ-RMS (MD = -3,57 [-5,83; -1,32]),
- zmiany w funkcjonowaniu pacjenta ocenionego skalą MSFC (MD = 0,059 [0,001; 0,117]).

W przedłużonym badaniu Olsson 2014 w którym porównano PON vs PLC, na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 odnotowano względną redukcję ryzyka wystąpienia rzutu choroby 33,5%, $p=0,043$ w okresie obserwacji 6 lat. Na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI na osobę/skan wyniosła 44%, $p=0,007$, natomiast względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI na osobę/24 tygodnie wyniosła 66,9%, $p<0,0001$ w ciągu 6 lat leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu OPTIMUM stosowanie PON w porównaniu z TER1 wiązało się z istotnie statystycznym wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia: zwiększenia stężenia aminotransferaz (alaninowej (OR = 2,34 [1,65; 3,32] NNH = 9 [7; 16]) i asparaginianowej (OR = 1,86 [1,06; 3,25], NNH = 35 [18; 318])), duszności (OR = 4,48 [1,95; 10,28], NNH = 24 [16; 49]). Stosowanie PON w porównaniu z TER1 wiązało się z istotnie statystycznie niższym

prawdopodobieństwem wystąpienia: biegunki (OR = 0,44 [0,25; 0,75] NNT = 24 [15; 65]), łysienia (OR = 0,23 [0,13; 0,38] NNT = 11 [8; 16]). W badaniu OPTIMUM w ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON i TERI w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do zaprzestania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Na podstawie prezentacji konferencyjnej Keenan 2020 po około 9,4 roku leczenia, około 60% osób pozostało na terapii PON w ramach badania podstawowego Olsson 2014 i jego przedłużenia. Na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017, w ciągu 6 lat stosowania PON (20 mg) zdarzenia niepożądane AE wystąpiły u 91% pacjentów, a poważne SAE u 15,1% pacjentów, AE prowadzące do przerwania leczenia 13,8% pacjentów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Ponvory, preparatu zawierającego substancję czynną ponesimod w postaci tabletek powlekanych, w populacji dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), spełniających kryteria rozpoczęcia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Ponvory (PON) uznano leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) aktualnie refundowane w programie lekowym B.29, tj.:

- interferon beta-1a 30 µg podawany domięśniowo (INFB-1a-IM);
- interferon beta-1a 44 µg podawany podskórnio (INFB-1a-SC);
- interferon beta-1b 250 µg podawany podskórnio (INFB-1b-SC);
- pegylowany interferon beta-1a 125 mg (peg-INFB-1a);
- fumaran dimetylu 240 mg (DMF);
- octan glatirameru 20 mg lub 40 mg (GA);
- teryflunomidu 14 mg (TERI).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz pacjentów (perspektywa wspólna);
- społecznej.

Horyzont czasowy

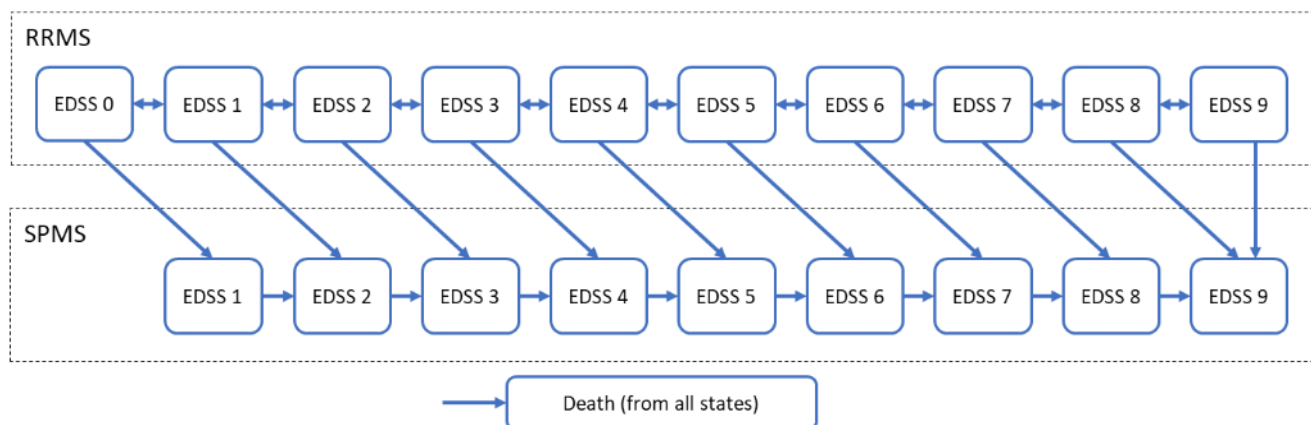
Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (50 lat).

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5% oraz roczną stopę dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Model

Wnioskodawca wykorzystał model globalny dostosowany do warunków polskich. Zastosowano kohortowy model Markowa dla celów porównania PON względem innych leków DMT. Stany zdrowia w modelu zostały zdefiniowane na podstawie poziomu niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) oraz typu SM – postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) lub wtórnie postępującej (SPMS). Schemat struktury przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 5. Struktura modelu ekonomicznego – przejścia między stanami zdrowia (model wnioskodawcy)

Pacjenci z modelowanej kohorty wchodzą do modelu w jednym ze stanów EDSS w postaci RMS choroby, zgodnie z przypisaną im charakterystyką początkową. Zgodnie z macierzą przejść w kolejnych cyklach możliwe jest:

- przejście do innego stanu zdrowia w postaci choroby RRMS oraz określonego przez skalę EDSS – wyższy EDSS (pogorszenie stanu) lub niższy EDSS (poprawa stanu);
- przejście z postaci choroby RRMS do SPMS:
 - w przypadku przejścia do postaci SPMS choroby następuje równoległa zmiana EDSS o 1 pkt.
 - po przejściu do postaci choroby SPMS nie ma możliwości powrotu do RRMS.
- przejście chorego do stanu SPMS pozwala na przechodzenie wyłącznie do gorszych stanów SPMS (wyższy wynik oceny EDSS).

W trakcie jednego cyklu w obrębie jednej postaci SM możliwa jest zmiana o więcej niż 1 punkt w skali EDSS. Z każdego stanu zdrowia możliwe jest również przejście do stanu pochłaniającego – zgon (na schemacie *Death*). Do każdego stanu zdrowia przypisano koszt (koszt niepełnosprawności) oraz wartość użyteczności.

Macierz prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowia określono na podstawie danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby. Leki z grupy DMT zmniejszają ryzyko progresji w postaci RRMS. Leczenie nie wpływa bezpośrednio na ryzyko przejścia do postaci SPMS, pośrednio ogranicza ryzyko zdarzenia poprzez spowolnienie wzrostu punktacji EDSS (z czym związane jest wyższe ryzyko przejścia do postaci SPMS) u pacjentów z RRMS.

W każdym stanie zdrowia równolegle występuje zdarzenie rzutu choroby, które nie stanowi osobnego stanu zdrowia. Ryzyko rzutu jest zależne od stopnia zaawansowania choroby. W przypadku wystąpienia rzutu w danym cyklu naliczany jest dodatkowy koszt leczenia oraz spadek użyteczności.

W momencie wejścia do modelu pacjenci przypisywani są do terapii PON lub jednego z komparatorów. W trakcie leczenia naliczane są odpowiednie koszty (DMT, podanie leku, monitorowanie) oraz odpowiednie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które skutkują dodatkowym naliczeniem kosztów oraz spadkiem użyteczności w przypadku zaistnienia zdarzenia.

Przerwanie leczenia może nastąpić:

- w przypadku przejścia do postaci SPMS choroby;
- w przypadku osiągnięcia progresji choroby powyżej zdefiniowanej wartości EDSS (EDSS > 5,0 w trakcie remisji);
- zgodnie z predefiniowanym rocznym prawdopodobieństwem przerwania terapii z innych przyczyn, obliczonym na podstawie danych z badań klinicznych lub zdefiniowanym przez użytkownika.

W przedstawionym modelu uwzględniono możliwość stosowania wyłącznie 1 linii leczenia. Przerwanie terapii z zastosowaniem leków z grupy DMT skutkuje przechodzeniem między stanami zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby.

Długość cyklu w obliczeniach przyjęto na 1 rok. Zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku, płci, stanu choroby w skali EDSS, dla celów analizy podstawowej, przyjęto na podstawie założeń oryginalnego modelu, tj. zgodnie z badaniem OPTIMUM. Dane dla celów analizy wrażliwości przyjęto na podstawie:

- raportu dla fumaranu dimetylu (Tecfidera 2014) w zakresie początkowego stanu EDSS;
- raportu dla kładrybiny (Mavenclad 2021) w zakresie średniego wieku i struktury płci.

Pozyskane wartości dostosowano do warunków istniejącego programu lekowego, tj. do możliwości rozpoczęcia leczenia przez wszystkich pacjentów, tj. osób z EDSS w zakresie od 0 do 4,5 pkt. Odpowiednie wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Dane wejściowe do modelu – charakterystyka pacjentów (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Wiek pacjentów	36 lat*	41 lat ^a
Odsetek kobiet	64,02%	68,84% ^a
EDSS 0	3,33%	5,54% ^b
EDSS 1	23,70%	9,34% ^b
EDSS 2	34,07%	37,36% ^b
EDSS 3	26,30%	25,15% ^b
EDSS 4	12,59%	22,62% ^b

a – dane za Tecfidera 2014
b – dane za Mavenclad 2021
*na podstawie AKL Wnioskodawcy rozdz. C.1. aneksu: w badaniu OPTIMUM wiek pacjentów w grupie PON wynosił 36,7 lat, w grupie TERI 36,8 lat.

Naturalny przebieg choroby

Macierz przejść między stanami niepełnosprawności w skali EDSS dla postaci RRMS opracowano na podstawie:

- rejestru British Columbia (Palace 2014) – analiza podstawowa;
- rejestru London Ontario (Scalfari 2010, Mauskopf 2016) – analiza wrażliwości;
- danych z ramienia placebo z badań dla fumaranu dimetylu (DEFINE i CONFRIM) – analiza wrażliwości razem z rejestrem London Ontario.

Odpowiednie macierze przejść przedstawiono w AE wnioskodawcy (str. 32-33).

Ryzyko przejścia z postaci RRMS do SPMS określono na podstawie rejestru London Ontario (Mauskopf 2016). Założono brak możliwości przejścia z postaci RRMS0 do SMPS1. Dla celów analizy wrażliwości uwzględniono 2 warianty na podstawie danych przedstawionych w ramach oceny substancji czynnej ozanimod (Zeposia 2021). Prawdopodobieństwo przejścia z RRMS do SPMS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Dane wejściowe do modelu – prawdopodobieństwo przejścia z typu RRMS na SPMS (AE wnioskodawcy)

Początkowy wynik EDSS (postać RRMS)	Wynik EDSS (postać SPMS)	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant 5a)	Analiza wrażliwości (wariant 5b)
0	1	0	0	0
1	2	0,003	0,045	0,026
2	3	0,032	0,074	0,043
3	4	0,117	0,094	0,055
4	5	0,210	0,119	0,070
5	6	0,299	0,151	0,089
6	7	0,237	0,190	0,113
7	8	0,254	0,237	0,143
8	9	0,153	0,295	0,180
9	9	1	1	1

Macierz przejść między stanami niepełnosprawności w skali EDSS dla postaci SPMS opracowano na podstawie rejestru London Ontario (Mauskopf 2016) – analiza podstawowa. Dla celów analizy wrażliwości przedstawiono zmodyfikowane macierze raportowane w opracowaniach Zeposia 2021 oraz Lemtrada 2018.

Odpowiednie macierze przejść przedstawiono w AE wnioskodawcy na str. 36.

Średnią liczbę rzutów choroby oszacowano na podstawie skumulowanych danych z publikacji Patzold i Pocklington 1982 oraz rejestru UK MS Survey 2005 (dane zgodnie z opracowaniem NICE dla natalizumabu [NICE 2007]). Dane wykorzystane w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Dane wejściowe do modelu – częstość rzutów choroby (AE wnioskodawcy)

EDSS	Średnioroczny współczynnik liczby rzutów (ARR)	
	RRMS	SPMS
0	0,709	-
1	0,729	0
2	0,676	0,465
3	0,720	0,875
4	0,705	0,545
5	0,591	0,524
6	0,490	0,453
7*	0,508	0,340
8*	0,508	0,340
9*	0,508	0,340

* Ze względu na małą liczbę obserwacji (szczególnie dla RMSS) wartości dla EDSS 7-9 zostały uśrednione. Ogólnie wraz ze wzrostem oceny w skali EDSS w badaniach obserwowano zmniejszenie liczby rzutów w ujęciu rocznym.

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano poprzez skorygowanie ryzyka zgonu w populacji ogólnej – określonego poprzez tablice trwania życia na rok 2020 – o ryzyko zgonu związane ze stwardnieniem rozsianym dla odpowiedniego stanu zdrowia w skali EDSS, pochodzącymi z publikacji Pokorski 1997. Założono liniowy wzrost ryzyka względem wyniku w skali EDSS. Wartości skorygowane (analiza główna) oraz z publikacji (analiza wrażliwości) przedstawiono poniżej.

Tabela 45. Dane wejściowe do modelu – ryzyko zgonu (AE wnioskodawcy)

Typ \ EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dane z badania	1,60	1,60	1,60	1,60	1,84	1,84	1,84	4,44	4,44	4,44
Dane skorygowane	1,00	1,30	1,60	1,68	1,76	1,84	2,71	3,57	4,44	5,31

Skuteczność kliniczna

Wyniki skuteczności dla porównania bezpośredniego PON vs TERI przedstawiono na podstawie badania OPTIMUM. Wyniki skuteczności dla porównania pośredniego PON z terapiami stanowiącymi komparatory dla technologii ocenianej przedstawiono na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny dla leku Ponvory (Janssen – dane poufne). Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 3.3 AE wnioskodawcy oraz 4.2 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono 5 kategorii kosztów:

- koszt leków;
- koszt podania oraz monitorowanie terapii;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty związane z występowaniem rzutów choroby;
- koszty niepełnosprawności.

Powyższe komponenty stanowią składowe bezpośrednich kosztów medycznych i niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich (uwzględnionych w ramach perspektywy społecznej).

Koszty leków

W poniższej tabeli przedstawiono ceny leku Ponvory [redacted], w podziale na odpowiednie opakowania.

Tabela 46. Zestawienie cen technologii wnioskowanej (AE wnioskodawcy)

Opakowanie	Cena zbytu netto (CZN)	Urzędowa cena zbytu (UCZ)	Cena hurtowa brutto (CHB) [redacted]	Cena hurtowa brutto (CHB) [redacted]
14 tabl.*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
28 tabl. (20 mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* 2 tabl.x2 mg; 2 tabl.x3 mg; 2 tabl.x4 mg; 1 tabl.x5 mg; 1 tabl.x6 mg; 1 tabl.x7 mg; 1 tabl.x8 mg; 1 tabl.x9 mg; 3 tabl.x10 mg

Ze względu na schemat dawkowania (leczenie w trakcie zwiększania dawki i leczenie podtrzymujące) oszacowano roczny koszt stosowania terapii lekiem PON [redacted]. W pierwszym roku oszacowany koszt wynosi odpowiednio [redacted], natomiast w drugim – [redacted].

Koszty komparatorów uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie danych z komunikatu DGL (octan glatirameru) lub dostępnych informacji z przetargów na zakup leków (pozostałe DMT).

Roczny koszt terapii octanem glatirameru oszacowano na podstawie średniego kosztu GA raportowanego w komunikacie DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 2021) oraz strukturze liczby opakowań oszacowanej na podstawie komunikatów o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, pochodzących z okresu 2016 – marzec 2019.

Koszt pozostałych substancji został określony na podstawie odnalezionych danych z przetargów rozstrzygniętych po dacie 1.09.2020 r. Koszt za opakowanie określono jako średnią cenę ważoną ilością opakowań nabytych w poszczególnych przetargach. W oszacowaniach przyjęto, iż koszt stosowania dawki początkowej oraz docelowej dla wybranych substancji jest taki sam (peg-INF-1a oraz DMF na podstawie pozyskanych danych, INF-1a IM, INF-1a SC, INF-1b i TERI na podstawie założenia własnego).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie rocznych kosztów terapii komparatorami przyjętymi w analizie.

Tabela 47. Zestawienie kosztów komparatorów przyjętych w analizie (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Liczba opakowań/rok	Liczba podań/rok	Koszt roczny
GA 20mg/40mg	-	365,25/156,5	9 864,02 zł
TERI	13,04	-	23 480,40 zł
INF-1a IM	13,04	-	23 033,79 zł
INF-1a SC	13,04	-	28 997,29 zł
INF-1b	12,18	-	24 821,99 zł
PegINF-1a	-	26,1	24 800,47 zł
DMF	-	730,5	25 311,88 zł

Koszt podania leku i monitorowania leczenia

W ramach analizy przyjęto, iż pacjenci przyjmują oceniane leki samodzielnie, toteż dla celów oszacowania kosztu podania leku przyjęto, iż lekarz wydaje pacjentowi trzymiesięczny zapas leku w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej rozliczanej pod kodem 5.08.07.0000026. Koszt monitorowania określono na podstawie istniejącego ryczałtu: kod: 5.08.08.0000036 procedura – Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego. Poniżej przedstawiono koszty przyjęte na podstawie komunikatu 190/2021/DGL.

Tabela 48. Zestawienie kosztów podania i monitorowania leczenia (AE wnioskodawcy)

Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt jednostkowy	Koszt roczny
5.08.07.0000026	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	324,48 zł	1 297,92 zł
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 671	-	1 671,00 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Przyjęto, iż koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest równy co najmniej kosztowi świadczenia specjalistycznego pierwszego typu (W11) wycenianego zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 129/2021/DSOZ. W celu oszacowania kosztu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych przyjęto, iż świadczenie udzielane jest w warunkach hospitalizacji (rozliczonych zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 55/2021/DSOZ), za wyjątkiem depresji, biegunki i nudności, dla których przyjęto równowartość kosztu świadczenia specjalistycznego drugiego typu (W12). Zestawienie tabelaryczne przedstawiono na str. 79 AE wnioskodawcy.

Koszt leczenia rzutów

Koszty związane z leczeniem rzutów choroby oszacowano na podstawie danych przedstawionych w publikacji Selmaj 2017. W ramach publikacji koszt rzutu określono jako różnicę kosztów generowanych w okresie 3 miesięcy przez chorych z epizodem rzutu względem chorych bez wystąpienia rzutu. W ramach badania uwzględniono jedynie pacjentów w stanie EDSS <6. Uwzględniono wyłącznie koszty związane bezpośrednio z leczeniem rzutu. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania przedstawione w publikacji.

Tabela 49. Zestawienie kosztów leczenia rzutu (Selmaj 2017, AE wnioskodawcy)

Perspektywa	Kategoria	Pacjent z rzutem	Pacjent bez rzutu	Koszt leczenia rzutu MS
Koszt płatnika i pacjenta	Hospitalizacje ≥ 2 dni	1 400 zł	266 zł	1 134 zł
	Hospitalizacje jednego dnia	674 zł	415 zł	259 zł
	Wizyty lekarskie	380 zł	155 zł	225 zł
	Badania specjalistyczne	415 zł	242 zł	173 zł
	Leki (inne niż z grupy DMT)	777 zł	553 zł	224 zł
	Łącznie*	3 646 zł	1 631 zł	2 015 zł
Koszt społeczny	Opieka formalna	191 zł	87 zł	104 zł
	Wyposażenie medyczne	103 zł	103 zł	0 zł
	Opieka nieformalna	1 694 zł	502 zł	1 192 zł
	Zwolnienia lekarskie krótkoterminowe	622 zł	86 zł	536 zł
	Długotrwałe zwolnienia chorobowe	139 zł	52 zł	87 zł
	Łącznie*	2 749 zł	830 zł	1 919 zł
Łącznie koszty		6 395 zł	2 461 zł	3 934 zł
* obliczenia własne Agencji				

W analizie wnioskodawcy przedstawiono, iż 92,5% kosztu leczenia rzutu w ramach perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) przypada na płatnika. Koszty zaktualizowano o wskaźniki:

- zmiany cen towarów i usług związanych ze zdrowiem dla kategorii kosztów płatnika i pacjenta;
- zmiany przeciętnego wynagrodzenia dla kategorii kosztów społecznych.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyższe koszty leczenia rzutu, przy założeniu realizacji świadczenia JGP A36 „Choroby demielinizacyjne (poniżej 17 dni). Koszt tego świadczenia wynosi 3 916,80 zł. Wartość tą przyjęto zarówno dla perspektywy NFZ jak i wspólnej. Koszt dla perspektywy społecznej przyjęto jako tożsamy z analizą podstawową.

Zestawienie kosztów przyjętych na rzecz poszczególnych wariantów analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Koszt leczenia rzutów przyjęty w określonych wariantach analizy (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Perspektywa		
	NFZ	NFZ+pacjent	Społeczna
Analiza podstawowa	2 061 zł	2 232 zł	2 533 zł
Analiza wrażliwości	3 917 zł	3 917 zł	2 533 zł

Koszty niepełnosprawności

Dla celów określenia kosztów społecznych wykorzystano dane z roku 2012 (Szmurło 2014) oraz 2015 (Selmaj 2017). Dane z publikacji skorygowano poprzez aktualizację cen oraz kosztów o wskaźniki:

- cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2020;
- zmianę poziomu wynagrodzeń do roku 2020;
- zmianę kosztów transportu.

Dla celów analizy przyjęto tożsame koszty niezależnie od postaci choroby (RRMS lub SPMS). Dane pochodzące z roku 2015 wykorzystano dla celów analizy podstawowej, natomiast dane z publikacji Szmurło 2014 – analizy wrażliwości. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.7.5 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach modelowania określono wartości użyteczności oraz zmianę współczynnika jakościowego dla:

- poszczególnych stanów zdrowia w skali EDSS (dla postaci RRMS oraz SPMS);
- stanu w trakcie rzutu choroby;
- zmiany związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- użyteczności raportowanej przez opiekunów osób chorych (w ramach perspektywy społecznej).

Użyteczności stanów zdrowia przypisana do oceny w skali EDSS

Odnaleziono jedną publikację opisującą jakość życia związaną ze stanami zdrowia w skali EDSS odpowiadającą analizowanemu problemowi decyzyjnemu (Orme 2007). Pozostałe odnalezione publikacje przedstawiają dane bez podziału na typ choroby lub w sposób wybiórczy. W publikacji zastosowano pośrednią metodę wyznaczenia użyteczności z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D.

Dla celów analizy wrażliwości włączono publikację Selmaj 2017, w której odniesiono się do populacji polskiej, z uwzględnieniem polskich (Golicki 2010) i brytyjskich (Dolan 1996) norm użyteczności. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również publikacje, w których raportowano maksymalne (Fisk 2005) oraz minimalne (Fogarty 2013) wartości użyteczności z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D.

Zestawienie danych włączonych do analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 51. Dane wejściowe do modelu – użyteczności stanów zdrowia zależne od wyniku EDSS (AE wnioskodawcy)

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa – Orme 2007										
RRMS	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460 ^a	0,297	-0,049	-0,195
SPMS	-	0,754	0,660	0,529	0,565	0,473	0,415	0,252	-0,094	-0,240
Analiza wrażliwości – Selmaj 2017										
RRMS	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
SPMS	-	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
Analiza wrażliwości – Fisk 2005										
RRMS	0,79 ^b	0,79	0,72	0,69	0,71	0,66	0,63	0,45	0,04	0,09
SPMS	-	0,79	0,72	0,69	0,71	0,66	0,63	0,45	0,04	0,09
Analiza wrażliwości – Fogarty 2013										
RRMS	0,88	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22
SPMS	-	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22
a – średnia wartość dla stanu EDSS 6.0 i 6.5, b – przyjęto jako wartość tożsamą ze stanem EDSS 1										

Stan w trakcie rzutu choroby

W analizie uwzględniono wyniki badań, w których jakość życia pacjentów z rzutem choroby była mierzona z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. W ramach badań stwierdzono różne metody oszacowania różnic między chorymi z rzutem i bez:

- porównano użyteczności w grupie z rzutami w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ostatnim roku, ostatnich dwóch latach z grupą pacjentów bez rzutu choroby;
- od użyteczności pacjentów z chorobą stabilną odejmowano użyteczność pacjentów w stanie rzutu;
- porównywano użyteczności w grupie pacjentów, których wystąpiły co najmniej 2 rzuty z użytecznościami w grupie pacjentów, u których nie zidentyfikowano rzutu.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 16 publikacji. Dla celów analizy podstawowej włączono pomiar przedstawiony w publikacji Orme 2007 (-0,071), natomiast w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wartości skrajne, z pominięciem danych pochodzących z publikacji Parkin 2000 – uznaną za wartość odstającą. Wartość minimalną przyjęto za publikacją Kobelt 2000 (-0,021), natomiast maksymalną – Ruutiainen 2016 (-0,134).

Użyteczność związana ze zdarzeniami niepożądanymi

Roczny spadek jakości życia wynikający z wystąpienia zdarzeń niepożądanych został oszacowany na podstawie danych zawartych w oryginalnym modelu ekonomicznym, które zostały ekstrahowane z analiz przedłożonych agencji NICE. Tabelę z oszacowaniami przedstawiono na str. 59-60 AE wnioskodawcy.

Użyteczność raportowana przez opiekunów osób niepełnosprawnych

W ramach perspektywy społecznej dodatkowo uwzględniono jakość życia opiekunów osób chorych na SM. Spadek użyteczności w ramach analizy podstawowej przyjęto na podstawie publikacji Acaster 2013. Wyniki tego badania zostały określone w formie regresji informacji od 200 opiekunów osób chorych oraz porównania z dopasowaną kohortą. Przyjęto tożsamy spadek użyteczności niezależnie od typu choroby (RRMS lub SPMS). W ramach analizy wrażliwości testowano:

- brak uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów pacjentów;
- alternatywne dane pochodzące z publikacji Gani 2008, które dotyczyły spadku użyteczności opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera, ważone dla poszczególnych stopni niesprawności w skali EDSS przy użyciu liczby godzin nieodpłatnej opieki określonej w badaniu UK MS Survey 2005 (wyniki za NICE 2007). Podobnie jak w analizie podstawowej, przyjęto tożsamy spadek użyteczności dla RRMS i SPMS.

Zestawienie współczynników korygujących przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Dane wejściowe do modelu – spadek użyteczności jakości życia opiekunów pacjentów z SM (AE wnioskodawcy)

Typ \ EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa										

RRMS	0,002	0,002	0,045	0,045	0,142	0,160	0,173	0,030	0,095	0,095
SPMS	-	0,002	0,045	0,045	0,142	0,160	0,173	0,030	0,095	0,095
Analiza wrażliwości										
RRMS	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,11	0,14
SPMS	-	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,11	0,14

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań średniej wartości QALY oraz LY dla analizowanych substancji w ramach perspektywy NFZ (i wspólnej) oraz perspektywy społecznej oraz odpowiednie wyniki inkrementalne względem PON.

Tabela 53. Zestawienie wyników zdrowotnych w horyzoncie analizy (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	PON	IFNB-1a-IM	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC	GA	DMF	peg-IFNB-1a	TERI
Perspektywa NFZ i wspólna								
QALY								
Wynik inkrementalny	ref.							
LY								
Wynik inkrementalny	ref.							
Perspektywa społeczna								
QALY								
Wynik inkrementalny	ref.							
LY								
Wynik inkrementalny	ref.							

Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania PON w porównaniu z komparatorami wraz z wynikami inkrementalnymi. Ze względu na zbliżone wartości dla oszacowania z perspektywy NFZ oraz wspólnej, przedstawiono wyłącznie wyniki dla perspektywy NFZ. Wartości przedstawiono w wariantach []. Pełne wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2 AE wnioskodawcy.

Tabela 54. Zestawienie kosztów terapii w horyzoncie analizy [w złotych] – perspektywa NFZ (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	PON	IFNB-1a-IM	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC	GA	DMF	peg-IFNB-1a	TERI
Koszty całkowite								
Koszty leku								
Koszty podania i monitorowania								
Koszty stanów zdrowia								
Koszty leczenia rzutów								
Koszty leczenia AE								
Koszty całkowite								
Wyniki inkrementalne								
Koszty leku	-							
Koszty podania i monitorowania	-							
Koszty stanów zdrowia	-							
Koszty leczenia rzutów	-							
Koszty leczenia AE	-							
Koszty całkowite	-							

[REDACTED]								
Wyniki inkrementalne								
Koszty leku	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty stanów zdrowia	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia rzutów	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy społecznej.

Tabela 55. Zestawienie kosztów terapii w horyzoncie analizy [w złotych] – perspektywa społeczna (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	PON	IFNB-1a-IM	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC	GA	DMF	peg-IFNB-1a	TERI
[REDACTED]								
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki inkrementalne	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki inkrementalne	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR)

Wnioskodawca przedstawił wyniki oszacowań zarówno w przeliczeniu na QALY i LY (odpowiednio ICUR i ICER). Ze względu na wyższą wartość informacyjną, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki oszacowane dla analizy kosztów-użyteczności (ICUR). Inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności przedstawiono w rozdziale 4.2 AE wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie współczynników ICUR [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz społecznej.

Tabela 56. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) [w złotych/QALY] (AE wnioskodawcy)

Porównanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa społeczna	
	ICUR, [REDACTED]	ICUR, [REDACTED]	ICUR, [REDACTED]	ICUR, [REDACTED]
PON vs IFNB-1a-IM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PON vs IFNB-1a-SC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PON vs IFNB-1b-SC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PON vs GA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PON vs DMF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PON vs peg-IFNB-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PON vs TERI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie NFZ z [REDACTED], stosowanie ponesimodu w miejsce komparatorów [REDACTED]. Wartość ICUR w wariancie [REDACTED] znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji dla [REDACTED] natomiast [REDACTED] progu opłacalności dla [REDACTED].

Wskazano również, w ramach perspektywy społecznej [REDACTED], że dla [REDACTED] wartość ICUR znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z odnalezieniem badania RCT OPTIMUM porównującego stosowanie PON vs TERI w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Dla wartości ICUR obliczonych w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, jest zróżnicowana względem komparatorów. Oszacowane progowe ceny zbytu netto zestawiono w tabeli poniżej. Ze względu na [REDAKTOWANE], przedstawiono oszacowania dla perspektywy NFZ i wspólnej.

Tabela 57. Zestawienie progowych cen zbytu netto dla PON – perspektywa NFZ oraz wspólna [w złotych] (AE wnioskodawcy)

Porównanie	Cena progowa zbytu netto za mg ponesimodu		Cena progowa zbytu netto za opak. startowe Ponvory		Cena progowa zbytu netto za opak. Ponvory 28 x 20 mg	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
PON vs IFNB-1a-IM	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs IFNB-1a-SC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs IFNB-1b-SC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs GA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs DMF	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs peg-IFNB-1a	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs TERI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, przy założeniu, że w wariancie [REDAKTOWANE] CZN za opakowanie startowe (op. 14 tabletek, dawki 2 – 10 mg) wynosi ok. [REDAKTOWANE] natomiast za opakowanie standardowe (op. 28 tabl., dawka 20 mg) – ok. [REDAKTOWANE], progowa cena zbytu netto jest:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

niż zaproponowana cena zbytu netto za opakowania leku Ponvory w perspektywie NFZ [REDAKTOWANE]

W perspektywie wspólnej progowa cena zbytu netto jest [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Poniżej przedstawiono dodatkowo zestawienie cen dla perspektywy wspólnej. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tabela 58. Zestawienie progowych cen zbytu netto dla PON – perspektywa społeczna [w złotych] (AE wnioskodawcy)

Porównanie	Cena progowa zbytu netto za mg ponesimodu	Cena progowa zbytu netto za opak. Startowe Ponvory	Cena progowa zbytu netto za opak. Ponvory 28 x 20 mg
	społeczna	społeczna	społeczna
PON vs IFNB-1a-IM	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs IFNB-1a-SC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs IFNB-1b-SC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs GA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs DMF	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs peg-IFNB-1a	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PON vs TERI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, przy założeniu, że w wariancie [REDAKTOWANE] CZN za opakowanie startowe wynosi ok. [REDAKTOWANE] natomiast za opakowanie standardowe – ok. [REDAKTOWANE], progowa cena zbytu netto w perspektywie społecznej jest dla wszystkich porównań [REDAKTOWANE], niż zaproponowana cena zbytu netto za opakowania leku Ponvory [REDAKTOWANE].

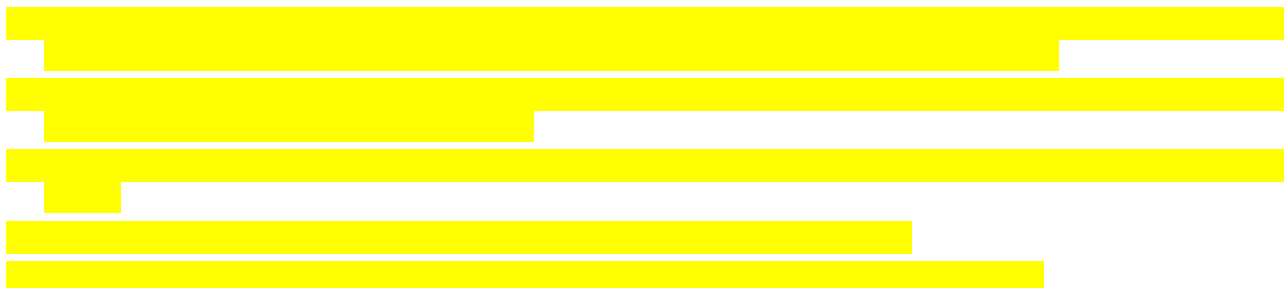
¹ 166 758 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

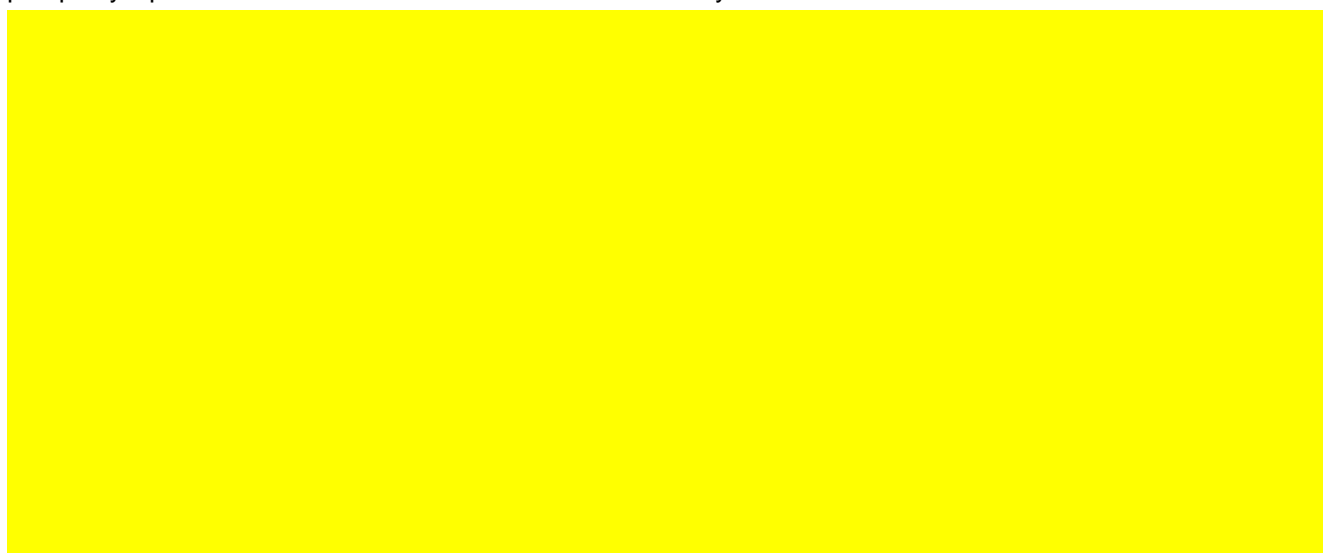
Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusze wyszczególnione w ww. podrozdziałach oraz przyjmowano alternatywne wartości parametrów. Łącznie testowano 20 zestawów alternatywnych wartości. Wyniki przedstawiono dla porównań ponesimodu z każdym komparatorem osobno.

Największe różnice w zakresie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności stwierdzono w przypadku:



Poniżej przedstawiono wykres tornado dla jednego z porównań (z IFNB-1a-SC) z perspektywy NFZ. Pełne wyniki oszacowań, wraz z wyszczególnieniem kosztów, QALY oraz wartości inkrementalnych i cen progowych oraz perspektyw przedstawiono w rozdziale 5.2 AE wnioskodawcy.



Rysunek 6. Wykres tornado dla scenariuszy analizy z perspektywy NFZ – porównanie PON vs IFNB-1a-SC. (opracowanie Agencji na podstawie danych wnioskodawcy)

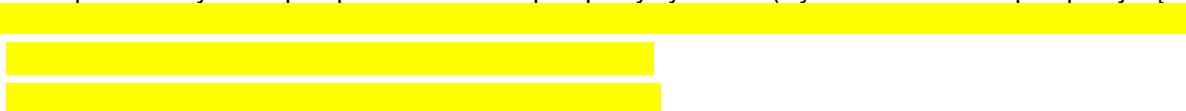


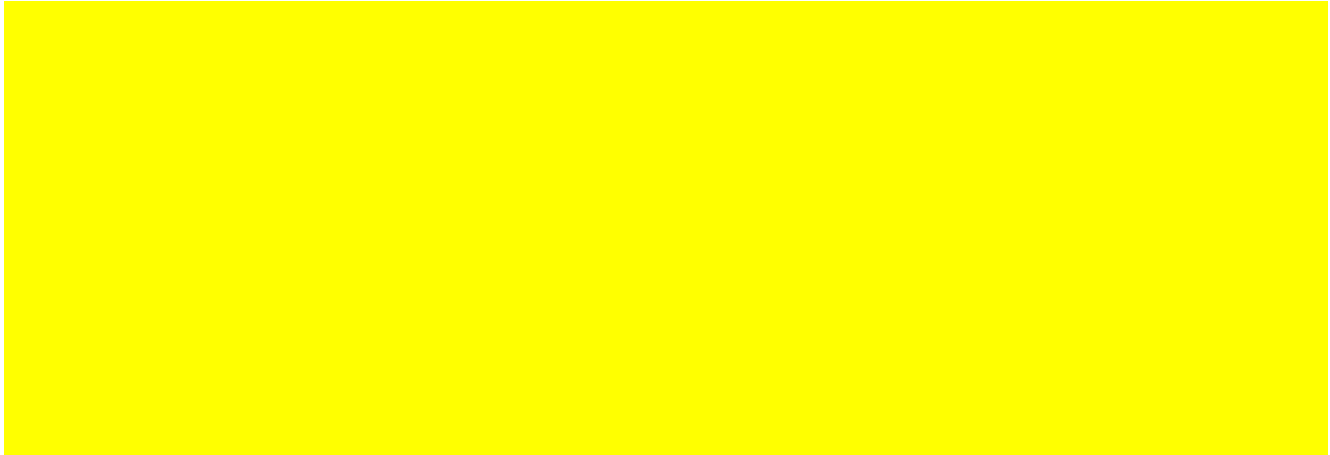
Komentarz oraz oszacowania związane z tymi faktami przedstawiono w rozdziałach 5.3.4 oraz 5.4 niniejszej analizy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości dla wszystkich ocenianych technologii w porównaniu z wnioskowanym ponesimodem. Na rys. 7 przedstawiono wyniki PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. W celu zachowania czytelności wykresu uwzględniono alternatywne ustawienia – 500 iteracji, dostosowano również wielkość punktów w celu wyróżnienia pozycji wyników deterministycznych i pojedynczych oszacowań. Wyliczenia zgodne z oryginalnymi założeniami, również dla każdego porównania osobno, przedstawiono w formie załącznika (Rozdział 15. Zał. 3).

Analiza probabilistyczna przeprowadzona z perspektywy NFZ (wyniki zbieżne z perspektywą wspólną)





Rysunek 7. Płaszczyzna opłacalności na podstawie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie skumulowane dla perspektywy NFZ. Trójkątami zaznaczono deterministyczne wyniki ICUR. (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy).

Zgodnie z przedstawioną poniżej krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności, PON ma ok. [redacted] szansy na bycie technologią kosztowo-użyteczną w porównaniu z pulą pozostałych komparatorów przy założeniu aktualnie obowiązującego progu opłacalności wynoszącego 166 758 zł. Porównanie z indywidualnymi komparatorami przedstawiono w formie załącznika (Rozdział 15. Zał. 4.)

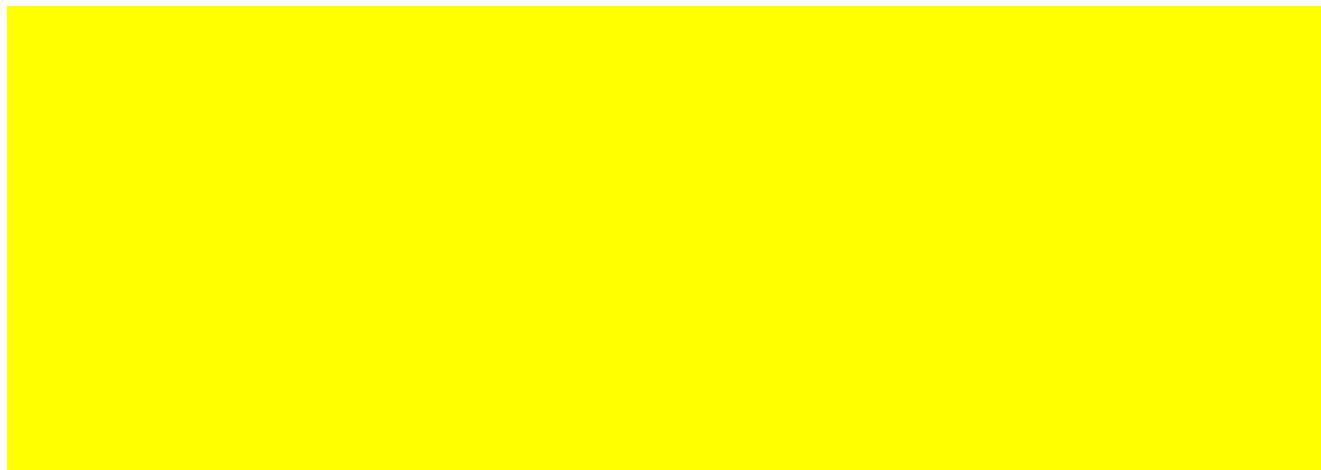
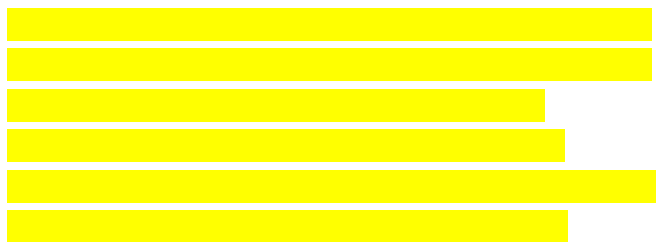


Rysunek 8. Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności w zależności od założonego progu opłacalności – porównanie skumulowane dla perspektywy NFZ. (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

PSA przeprowadzona dla perspektywy społecznej [redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej na płaszczyźnie kosztów-użyteczności oraz krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności dla perspektywy społecznej w postaci skumulowanej. Wyniki porównań z poszczególnymi komparatorami przedstawiono w postaci załącznika (Rozdział 15. Zał. 5.)

Przeprowadzona analiza [redacted]



Rysunek 9. Płaszczyzna opłacalności na podstawie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie skumulowane dla perspektywy społecznej. Trójkątami zaznaczono deterministyczne wyniki ICUR. (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy).



Rysunek 10. Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności w zależności od założonego progu opłacalności – porównanie skumulowane dla perspektywy społecznej. (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Zgodnie z przedstawioną krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności, PON ma ok. [redacted] szanse na bycie technologią kosztowo-użyteczną w porównaniu z pulą pozostałych komparatorów przy założeniu aktualnie obowiązującego progu opłacalności wynoszącego 166 758 zł. Wyniki porównań z poszczególnymi komparatorami przedstawiono dodatkowo w postaci załącznika (Rozdział 15. Zał. 5.)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dla porównania z teryflunomidem porównanie bezpośrednie, dla pozostałych komparatorów przeprowadzono metaanalizę sieciową MTC
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 50-letni, w warunkach polskich tożsamy z dożywnością
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dyskontowano zgodnie z wytycznymi HTA 2016
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszową. (w modelu uwzględniono również możliwość przeprowadzenia analizy jednokierunkowej)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AE wnioskodawcy):

- *Metodykę analizy ekonomicznej określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej. Na podstawie analizy klinicznej przyjęto również dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności brak jest badań pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji względem komparatorów (za wyjątkiem porównania z TERI). Wartości dla parametrów dotyczących skuteczności opierają się na wynikach porównania pośredniego metoda MTC.*
- *W analizie przyjęto, że pacjenci będą stosować tylko jedną terapię lekiem z grupy DMT. Nie uwzględniono możliwości zmiany leku na inny w ramach PL B.29. Nie uwzględniono również możliwości przejścia do leczenia w ramach PL B.46. Z jednej strony pozwala to na porównanie efektów zdrowotnych i kosztów wynikających bezpośrednio z zastosowania danej terapii, z drugiej nie oddaje w pełni praktyki klinicznej.*
- *Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.*

Komentarz Agencji

- W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto założenie dotyczące braku różnic pomiędzy PON a komparatorami, gdy w AKL nie wykazano istotnych statystycznie różnic (wariant 8 AW). Nie testowano maksymalnych i minimalnych wartości oszacowań otrzymanych w ramach metaanalizy.
- Założono uproszczony model zanikania skuteczności terapii (ang. *waning*). Przyjęcie sukcesywnego, liniowego lub wykładniczego zanikania skuteczności w populacji chorych z RRMS z dużym prawdopodobieństwem odwzorowywałoby proces terapeutyczny w sposób bardziej realistyczny.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AE wnioskodawcy):

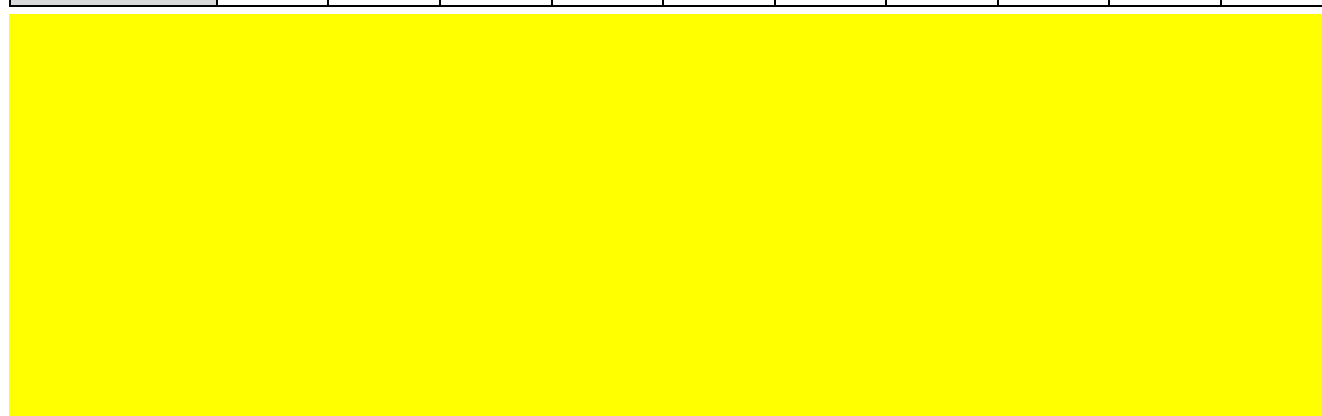
- Dostępne w badaniach klinicznych dane w zakresie przerywania terapii lekami z grupy DMT nie są dostatecznie szczegółowe, by móc je w pełni odnieść do wszystkich kryteriów programu lekowego.
- W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na pełne określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. W szczególności nie odnaleziono danych dotyczących początkowego rozkładu do stanów EDSS.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono polskich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Brak jest polskich danych pozwalających określić spadek jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych czy też spadku jakości życia opiekunów chorych. Polskie badanie Selmaj 2017, wykorzystane w obliczeniach analizy wrażliwości, nie pozwala na zróżnicowanie jakości życia pomiędzy postacią choroby (RRMS i SPMS).
- Koszt komparatorów przyjęto zgodnie z danymi z komunikatu DGL (GA) lub na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków (pozostałe leki z grupy DMT). Nie jest pewne, czy dane te pokazują w pełni realny koszt stosowania poszczególnych terapii. W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka mogą być inne.
- Koszt niepełnosprawności i rzutów choroby obliczono na podstawie danych z pracy Selmaj 2017, która opisuje m.in. wyniki badania kosztowego przeprowadzonego w roku 2015. W celu dostosowania obliczonych w badaniu kosztów do stanu obecnego przeskalowano je z uwzględnieniem zmian wartości wskaźnika cen oraz danych o wynagrodzeniach raportowane przez GUS. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób. Ponadto wyniki badania Selmaj 2017 analizują koszt z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. W konsekwencji, aby wyróżnić koszt wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego przyjęto założenie, że podział kosztów pomiędzy płatnika publicznego a pacjenta jest na takim samym poziomie, jak w innym badaniu kosztowym Szmurło 2014.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Stwierdzono istotny wpływ wartości stanowiących ryzyko przejścia pomiędzy stanami EDSS na wyniki oszacowań. W szczególności należy zwrócić uwagę na nieliniowe ryzyko przejścia między stanami EDSS w typie choroby RRMS. Skumulowaną szansę na zwiększenie/zmniejszenie wyniku w skali EDSS przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej i graficznej.

Tabela 60. Ryzyko transmisji do wyższych/niższych stanów w skali EDSS w zależności od typu choroby (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyjściowy EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Wzrost, RRMS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Spadek, RRMS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wzrost, SPMS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Rysunek 11. Dynamika transmisji do wyższych/niższych stanów w skali EDSS, w zależności od typu choroby (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Szerszy komentarz do macierzy przejść przedstawiono w ramach walidacji zewnętrznej (patrz rozdział 5.3.3 niniejszej AWA).

- Dla celów określenia ryzyka zgonu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykorzystano publikację Pokorski 1997, w której przedstawiono oszacowane ryzyko zgonu na podstawie danych z kanadyjskiego

rejestr (za publikacją Sadovnick 1992) z okresu 1972-1985. Należy wskazać, że aktualność tych danych (w zakresie śmiertelności) oraz dopasowanie względem polskiej praktyki klinicznej budzi duże wątpliwości. W szczególności należy wskazać na czynniki determinujące stan chorych – ekspozycja na czynniki środowiskowe, a także na czynniki modyfikujące przebieg choroby (występowanie oraz terapia chorób/zdarzeń współistniejących), leczenie systemowe, personalizacja ścieżki terapeutycznej oraz opieka koordynowana pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (aktualnie trwający pilotaż programu KOSM). Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na założenie dotyczące liniowego trendu wzrostu ryzyka zgonu względem stanu w skali EDSS. W publikacji Pokorski 1997 nie wskazano bezpośrednio, czy wynik 444% dotyczy stanu 7 czy 7,5, natomiast w abstrakcie do publikacji Sadovnick 1992 wskazano, iż grupa „moderate” kończy się na poziomie 7.0 (*EDSS less than or equal to 7.0*), natomiast stan „severe” dotyczy pacjentów z wynikiem 7,5 i wyżej. Stąd wątpliwe jest również samo dopasowanie ryzyka zgonu do trendu liniowego. W ramach publikacji Harding 2018 na podstawie danych z walijskiego rejestru prowadzonego od roku 1985 (dane co najmniej do roku 2015) wskazano, że standaryzowane ryzyko zgonu u pacjentów z EDSS 7-7,5 wynosi ok. 4,76, dla stanu EDSS 8-8,5 – 22,17 natomiast stanu 9-9,5 – 60,74. W publikacji wskazano, iż zbiór danych w dużej mierze odwzorowuje populację o naturalnym przebiegu choroby – DMT stosowało ok. 38% pacjentów zdiagnozowanych po 2002 r., natomiast tylko 11,7% zdiagnozowanych przed rokiem 2002.

- Dane kosztowe dotyczące perspektywy społecznej są obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego, w szczególności dane pozyskane w badaniu Selmaj 2017 dotyczą ok. 1% populacji chorych na SM w Polsce, liczba pacjentów w stanach EDSS 7-9 jest bardzo ograniczona (13,1% badanej kohorty), w większości pacjenci mieli wykształcenie wyższe (istotnie różny wynik względem populacji generalnej), pochodzili głównie z ośrodków miejskich, ankiety gromadzono w grupie stowarzyszeń pacjentów, wartości pozyskano na podstawie danych ankietowych zbieranych online oraz ogólnodostępnych informacji o kosztach (ograniczenia te wskazali autorzy publikacji).

Zasadniczym ograniczeniem jest również aktualizacja danych kosztowych, ponieważ zróżnicowanie źródeł kosztów nie pozwala ich na aktualizację bez przyjęcia założenia *ceteris paribus* w zakresie stanu technologicznego, struktury kosztów, sytuacji na rynku pracy lub znormalizowania wartości bazowych względem najbardziej aktualnych danych populacyjnych (ograniczenie wskazane również przez wnioskodawcę).

- Duże wątpliwości budzi przyjęcie kosztu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie kosztu ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego typu 2 (W12). W przedstawionej analizie taki koszt naliczany jest jednokrotnie, niezależnie od czasu trwania terapii (proporcjonalnie do czasu trwania naliczany jest spadek użyteczności). W ramach Zarządzenia 7/2020/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień dla kodów F32 i F33 (dot. depresji) wymieniono szereg produktów sprawozdawczych wraz z kwotami za osobodzień/ punkt rozliczeniowy. Zgodnie z raportem NFZ dot. depresji (NFZ 2020) – dla szerszego zakresu kodów ICD-10 (F31.3–F31.6, F32, F33, F34.1, F34.8, F34.9, F38, F39) – w 2018 roku ponad połowa pacjentów miała udzielone świadczenia wyłącznie w ramach opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień lub pilotażu Centrów Zdrowia Psychicznego (CZP), natomiast świadczenia z powodu depresji udzielone wyłącznie w POZ miało 43,5% pacjentów. Na oddziałach psychiatrycznych hospitalizowano ok. 3,5% pacjentów, natomiast wartość świadczeń udzielonych na szpitalnych oddziałach psychiatrycznych w wartości refundacji świadczeń z powodu depresji ogółem wyniosła 60% (149,5 mln zł w roku 2018). Zwolnienie chorobowe z powodu dużej depresji (kody F32, F33) trwały średnio 19 dni.

Dodatkowo, odnaleziono publikację Ługowska 2012, w której przedstawiono średni koszt terapii ciężkich zdarzeń niepożądanych (zgodnie z CTCAE takimi są zdarzenia stopnia 3-4) w warunkach polskich, u pacjentów z czerniakami leczonymi z zastosowaniem chemioterapii. O ile dane nie dotyczą pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zostały zebrane na podstawie opinii klinicystów oraz uwzględniają pacjentów leczonych inną grupą leków, częściowo obrazują koszt leczenia ciężkich zdarzeń biegunki i nudności, w szczególności w ramach wyższego stopnia referencyjności. Średni koszt leczenia wymienionych zdarzeń wyniósł 2 860,00 zł. Wartość ta jest istotnie wyższa niż przyjęta w ramach analizy wnioskodawcy.

- W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazał oraz uzupełnił informacje dotyczące aktualizacji kosztu transportu. Zgodnie z przyjętą metodyką różnice były marginalne. Należy mieć jednak na uwadze, iż do dnia złożenia wniosku, tj. 21.12.2021 r. dysponowano danymi dotyczącymi alternatywnego oszacowania zmiany kosztu dla 11 miesięcy roku 2021,

które wskazywały na wystąpienie istotnych różnic we wskaźnikach cen. Pełne dane opublikowano w połowie stycznia 2022 r.².

- W ramach ograniczeń analizy nie wskazano na dynamicznie zmieniającą się sytuację gospodarczą, w szczególności nie odniesiono się do pandemii COVID-19 (WHO 2022) oraz jej wpływu na światową gospodarkę (CRS 2021).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, iż „*Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona poprzez sprawdzenie kodu źródłowego oraz wykorzystanych formuł obliczeniowych. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy powstałe podczas dostosowania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.*”

Analizy Agencji zweryfikowały powyższą deklarację. Odnaleziono błędy powstałe w wyniku dostosowywania modelu, co opisano w rozdziale 5.3.4. Przetestowano również scenariusze zakładające skrajne lub nietypowe wartości parametrów. Nie stwierdzono odstępstw od zmian oczekiwanych po wprowadzeniu alternatywnych wartości.

Nie odnaleziono formuł oraz oszacowań jednoznacznie odwołujących się do jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawionej w dokumencie CUA Ponvory. W dokumencie elektronicznym stwierdzono obecność arkuszy pozwalających na przeprowadzenie analizy – z uwzględnieniem alternatywnych scenariuszy – przedstawionych częściowo w oszacowaniach wnioskodawcy.

Walidacja konwergencji

W ramach analizy konwergencji nie odnaleziono opracowań dla ponesimodu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji konwergencji. W ramach analizy weryfikacyjnej odnaleziono raport agencji brytyjskiej (NICE 2022b), jednakże opracowanie, ze względu na tajemnice przedsiębiorstw, nie pozwala na przeprowadzenie oceny ilościowej. W ramach raportu NICE wykorzystano tożsamy model przedstawiony dla celów niniejszej analizy, tj. m.in.:

- założono modelowanie wyłącznie jednej linii bez możliwości zmiany leczenia;
- uwzględniono efekt redukcji skuteczności – 25% w latach 2-5 oraz 50% od roku 6.;
- ryzyko względne zgonu w zależności od stanu EDSS na podstawie publikacji Pokorski 1997;
- użyteczności stanów zdrowia na podstawie opublikowanych danych literaturowych (Orme 2007).

Eksperti wskazali, iż część założeń może nie odwzorowywać naturalnego przebiegu choroby, zwrócono uwagę na czas powstania publikacji źródłowych i potencjalne różnice w praktyce klinicznej względem stanu aktualnego. Zaakcentowano również problem ekstrapolacji danych długoterminowych, wskazując na szerokie przedziały wiarygodności przedstawione w metaanalizie.

Wnioskodawca przedstawił 3 analizy HTA, w których przedstawiono dane dla innych leków w porównywalnym problemie zdrowotnym (Mavenclad 2021, Zeposia 2021, Ocrevus 2020). Dane przedstawiono w rozdziale 6.2. AE wnioskodawcy. W większości publikacji uwzględnionych w analizach szacowane QALY i LY dla poszczególnych interwencji są wyższe niż oszacowane w AE wnioskodawcy. W analizie wskazano, iż:

- „*Główną przyczyną tych różnic jest fakt, że model wykorzystany w niniejszej analizie zakłada, że pacjent, który znajdzie się w stanie SPMS, w kolejnych cyklach może przejść wyłącznie do kolejnych „gorszych” stanów w ramach SPMS (wyższy EDSS), podczas gdy większość modeli uwzględnia możliwość poprawy stanu zdrowia. Potencjalnymi przyczynami różnic w wynikach zdrowotnych generowanych przez porównywane modele mogą być także różnice w zakresie danych wejściowych dotyczących*

² Roczna zmiana średniej ceny usług transportowych wyniosła +14,4%, natomiast w porównaniu XII 2021/XII 2020 zanotowano wzrost o 22,7%. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2021-roku,2,122.html> [dostęp: 05.08.2022 r.]

charakterystyki początkowej populacji (średni wiek, odsetek kobiet, rozkład EDSS), przebiegu choroby oraz użyteczności, a także założenia dotyczące przerywania leczenia na podstawie określonego prognozy EDSS.”

W analizie NICE 2022b wskazano, podobnie jak niniejszym opracowaniu (patrz rozdział 5.3.4), iż wpływ na oszacowania dot. QALY może mieć przyjęty schemat przechodzenia pacjentów z RRMS do SPMS i czas przebywania pacjentów w wysokich stanach SPMS. Eksperci wskazali, że część pacjentów powinna utrzymywać się w RRMS przez dłuższy okres leczenia, wskazano również, iż większość pacjentów po progresji choroby do stanu SPMS przez dłuższy okres pozostaje w stanie EDSS 6 lub EDSS 7. Porównanie modelu PON z oceną peginterferonu wskazało na zbieżność otrzymywanych wyników w populacji SPMS, wskazano jednak na brak zasadności stwierdzenia zgodności zewnętrznej. Dla celów oceny zastosowano alternatywne źródło danych dot. śmiertelności pacjentów względem EDSS (Harding 2018), jednakże nie miało to znaczącego wpływu na użyteczność kosztową ocenianych technologii.

Jako zasadne wskazano konieczność uwzględnienia bardziej realnego przebiegu choroby względem przedstawionych oszacowań. (org. [...] *The model should have more accurately portrayed the disease course of multiple sclerosis instead of showing an implausible number of people in high EDSS states*). Przyjęto jednak, iż model w wystarczający sposób wskazuje na korzyści ze stosowania PON względem komparatorów dla celów procesu decyzyjnego.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej, tj. weryfikacji danych wejściowych względem opublikowanych badań obserwacyjnych, odnaleziono 3 publikacje – Einarson 2017, Defer 2018 oraz Lebrun-Frenay 2019.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy: „*W niniejszej analizie uzyskano wyższe przyrosty w zakresie średniego poziomu EDSS w pierwszych dwóch latach stosowania interferonów*” (względem opracowania Einarson 2017 – przyp. Agencji). W ocenie Agencji przedstawiony średni wzrost poziomu EDSS jest przeszacowany w porównywalnym horyzoncie (tj. 2 lata). W odnalezionej dodatkowo publikacji Gani 2007 wskazano, na podstawie danych z ramienia placebo badania dla natalizumabu, iż średnia zmiana EDSS u pacjentów z RRMS w perspektywie 2 lat wynosi 0,27 (95%CI: 0,11-0,43). Poniżej przedstawiono wykres EDSS dla modelowanej populacji w perspektywie 20 lat zgodny z wyjściową charakterystyką pacjentów oraz przyjętych macierzy przejść dla IFNB-1a-IM. Zgodnie z wykresem można stwierdzić, iż macierz przejść między stanami EDSS 3-6 ma zdecydowanie wyższą dynamikę niż między stanami 0-3, większość pacjentów dość szybko trafia do EDSS 6 i wyżej, utrzymując się w takim stanie w długim horyzoncie obserwacji, co nie jest zgodne z obserwacjami długoterminowymi (Kappos 2015, Gani 2007, Giovannoni 2021, Gold 2020, Lebrun-Frenay 2019).



Rysunek 12. Wynik EDSS kohorty pacjentów stosujących IFNB-1a-IM w perspektywie 20 lat (opracowanie własne)

Poniżej przedstawiono wykresy uwzględniające pacjentów w poszczególnych stanach EDSS, łącznie dla typu RRMS i SPMS, a także wartość bazową (oznaczona kolorem szarym) dla leków z grupy interferonów. Na podstawie danych dla populacji stosującej IFNB-1a-IM można wskazać, iż w pierwszym roku obserwowana jest zmiana wyniku EDSS u ok. [] modelowanej kohorty, natomiast po 2 latach – u ok. [] kohorty.

W perspektywie 5 lat [redacted] kohorty utrzymuje wartość EDSS 0, natomiast wartości EDSS ≥ 6 u ok [redacted] kohorty, w tym [redacted]

Rysunek 13. Histogramy udziału pacjentów z podziałem na stany EDSS w modelu wnioskodawcy w kolejnych okresach (5) odpowiednio w kohorcie: A) IFNB-1a-IM, B) IFNB-1a-SC, C) IFNB-1b (opracowanie własne)

W ramach publikacji Defer 2018 przedstawiono wyniki dla 2 264 pacjentów z RRMS stosujących octan glatirameru lub leki z grupy interferonów. Zgodnie z przedstawionym wnioskowaniem, progresja do kolejnych EDSS w modelu postępuje wolniej w porównaniu z danymi z publikacji.

W AE wnioskodawcy wyznaczono krzywe dla substancji uwzględnionych w publikacji. Poniżej przedstawiono dodatkowo wykres dla wszystkich substancji z zastosowaniem zbieżnego podejścia do przedstawionego na str. 162 AE wnioskodawcy. Zgodnie z graficzną interpretacją, nie stwierdzono istotnych odchyłeń krzywych dla poszczególnych technologii od ogólnego trendu, co wskazuje na porównywalny profil transmisji pacjentów między stanami EDSS w zakresie 0-3. Nie odnaleziono informacji dla wyższych stopni zaawansowania choroby celem oceny walidacji.

Rysunek 14. Odsetek pacjentów z EDSS ≤ 3 (niezależnie od postaci RRMS czy SPMS) w modelu wnioskodawcy w horyzoncie 20 lat (opracowanie własne)

W ramach porównania z publikacją Lebrun-Frenay 2019 wskazano na zbieżność liczby rzutów, natomiast wskazano również na rozbieżność dot. zmian w skali EDSS. Wnioskodawca wskazał, iż:

- „Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z wynikami badania Lebrun Frenay 2019 po 12 miesiącach leczenia nastąpiła regresja EDSS – model zastosowany w niniejszej analizie nie dopuszcza takiej możliwości.”

Co jest błędne, ponieważ zastosowana macierz przejść pozwala na przechodzenie do niższych stopni w skali EDSS – fakt ten ograniczony jest wyłącznie do postaci RRMS.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Alternatywne scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

W związku z wykryciem niepoprawności funkcjonowania modelu wnioskodawcy Agencja podjęła próbę rozwiązania problemu.

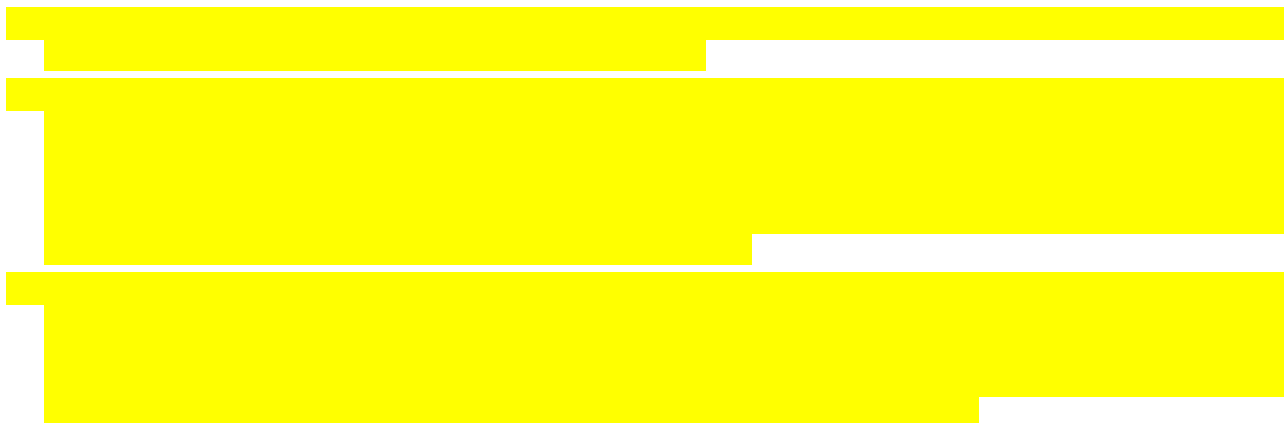
Ze względu na przedstawione warunki użytkowania modelu (*Terms of Use*):



Wszelkie modyfikacje należy uważać za pogładowe, których nie wolno stosować na rzecz innych opracowań.

W załączonym modelu globalnym na etapie analizy stwierdzono obecność arkuszy pozwalających na przeprowadzenie jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości

Wersja pierwotna nie pozwalała na przeprowadzenie obliczeń z zastosowaniem dołączonego arkusza kalkulacyjnego. Na etapie weryfikacji Agencja zdiagnozowała 3 powody pojawiających się błędów:



Zgodnie z materiałem przedstawionym w dokumencie elektronicznym testowano alternatywnych zestawów, w tym zmiany związane z kosztem lub efektem zdrowotnym stwierdzono dla zestawów. W poniższej tabeli przedstawiono warianty wpływające na oszacowanie wraz z przyjętymi założeniami.

Tabela 61. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości przedstawionych w modelu wnioskodawcy

Lp.	Opis	Wartość podstawowa	Wartość najniższa	Wartość najwyższa
1.				

2.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8.	[redacted]	[redacted]		
9.	[redacted]			
10.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
21.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
22.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
23.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				

Poniżej przedstawiono wykres tornado dla 12 ocenianych parametrów o największej zmienności dla porównania PON vs DMF.



Rysunek 15. Wykres tornado dla porównania PON vs DMF (opracowanie własne na podstawie modelu wnioskodawcy)

Kolorem szarym oznaczono wartości otrzymane dla najmniejszych wartości scenariusza, kolorem pomarańczowym – dla wartości najwyższych w danym scenariuszu.

Zgodnie z wyżej przedstawionymi oszacowaniami największy wpływ na ICUR dla porównania PON vs DMF ma [redacted], co jest adekwatne do obserwacji klinicznych. Wyszczególnione wyniki mają następującą interpretację:

[redacted]

[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki w postaci wykresów tornado dla pozostałych komparatorów. Kolorem szarym oznaczono wartości otrzymane dla najmniejszych przyjętych wartości scenariusza, kolorem pomarańczowym – dla wartości najwyższych w danym scenariuszu.



Rysunek 16. Wykres tornado dla porównania PON vs IFNB-1a-IM (opracowanie własne na podstawie modelu wnioskodawcy)



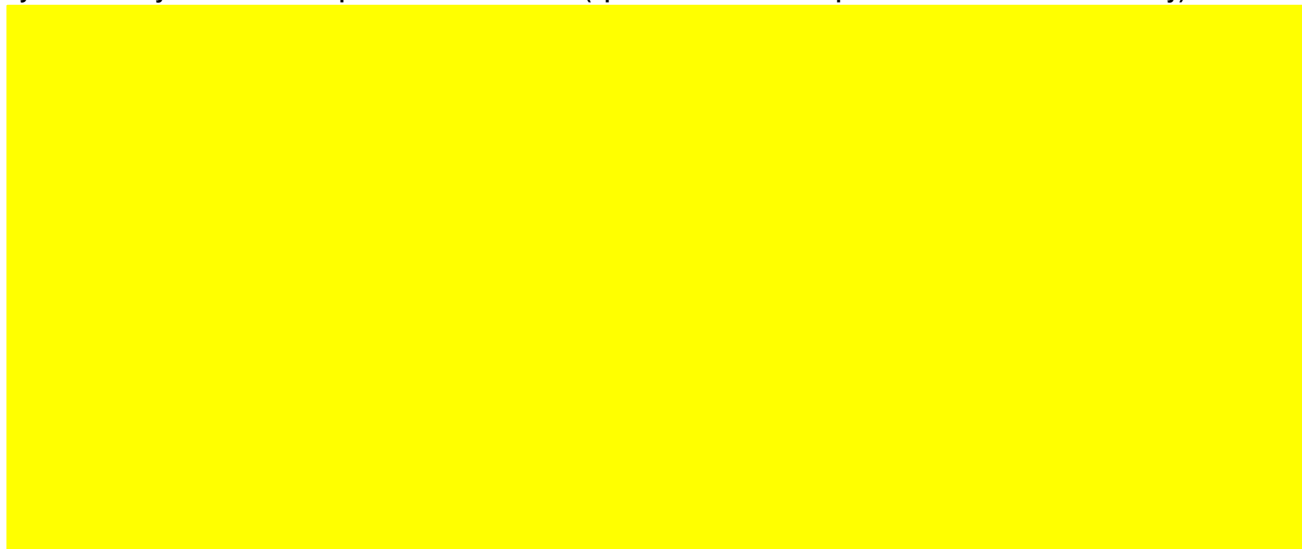
Rysunek 17. Wykres tornado dla porównania PON vs IFNB-1a-SC (opracowanie własne na podstawie modelu wnioskodawcy)



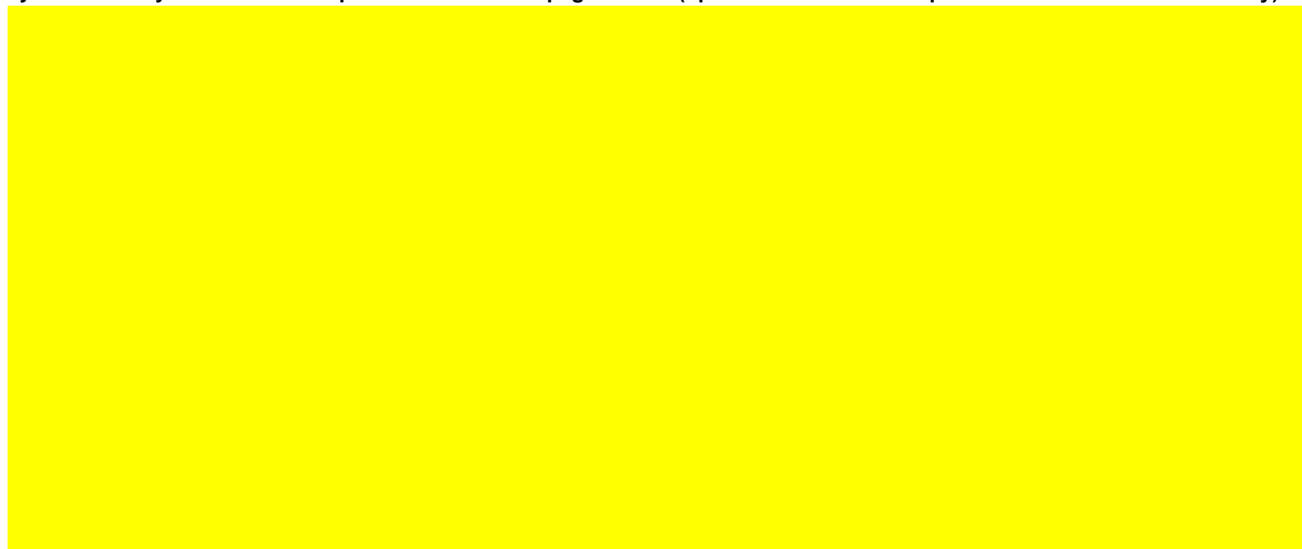
Rysunek 18. Wykres tornado dla porównania PON vs IFNB-1b-SC (opracowanie własne na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 19. Wykres tornado dla porównania PON vs GA (opracowanie własne na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 20. Wykres tornado dla porównania PON vs peg-IFNB-1a (opracowanie własne na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 21. Wykres tornado dla porównania PON vs TERI (opracowanie własne na podstawie modelu wnioskodawcy)

Zgodnie z powyższym, największy wpływ na wyniki miało

W opinii analityków powodem tak dużych rozbieżności między oszacowaniem podstawowym a wynikami analizy wrażliwości jest [REDACTED]

[REDACTED]. Przykładowo (wyniki uwzględniające korektę połowy cyklu):

w 5. cyklu modelu w kohorcie PON, [REDACTED]

w 10. cyklu modelu w kohorcie PON, [REDACTED]

w 20. cyklu modelu w kohorcie PON, [REDACTED]

w 30. cyklu modelu w kohorcie PON, [REDACTED]

Powyższe wskazuje na długotrwałe przebywanie pacjentów w stanie SPMS EDSS 8 oraz 9, generujące zasadnicze obciążenie wskaźnika QALY, również skorygowanego o stopę dyskontową, przy braku ponoszenia kosztów terapii (którą zaprzestawano w przypadku osiągnięcia RRMS EDSS 5 lub więcej, co miało miejsce we wcześniejszych okresach analizy względem kumulujących się ujemnych wartości QALY w okresach późniejszych). Podobny zarzut sformułowała brytyjska agencja NICE w raporcie opublikowanym w lutym 2022 r.

Zaktualizowane dane kosztowe dla octanu glatirameru

W toku prac zweryfikowano dane kosztowe z aktualnymi informacjami dot. ceny technologii będących komparatorami dla ponesimodu. Przeanalizowano dane przetargowe oraz najnowszy komunikat DGL (dla octanu glatirameru). Stwierdzono istotne różnice w koszcie dla ww. produktu. Poniżej przedstawiono oszacowania związane z tym faktem.

Zgodnie z komunikatem DGL z dnia 28.07.2022 r. średni koszt rozliczenia 1 mg octanu glatirameru w maju 2022 r. (najbardziej aktualne dane na dzień prowadzonej AWA) wyniósł 0,91 zł, co stanowi 58% wartości przyjętej w analizach wnioskodawcy (-0,66 zł).

Poniżej przedstawiono wskaźniki ICUR, ICER oraz ceny progowe oszacowane z zastosowaniem zaktualizowanych danych.

Tabela 62. Zestawienie wyników dla porównania PON vs GA (obliczenia Agencji)

Porównanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa społeczna	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ceny progowe				
Za 1 mg substancji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Opakowanie startowe 14 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Opakowanie standardowe 28 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyżej przedstawione obliczenia wskazują, iż [REDACTED] ICUR [REDACTED] próg aktualny na dzień złożenia wniosku.

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla zaktualizowanych danych. Zgodnie z krzywą CEAC ponesimod w punkcie przecinającym przyjęty próg opłacalności ma ok. [REDACTED] na bycie technologią efektywną kosztowo względem octanu glatirameru. W porównaniu z całą pulą komparatorów prawdopodobieństwo to wynosi ok. [REDACTED] ([REDACTED]).



Rysunek 22. Porównanie PON vs IFNB-1a-IM – rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ (obliczenia Agencji)

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Ponvory, preparatu zawierającego ponesimod w postaci tabletek powlekanych, w populacji chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), zgodnie z zaproponowanym brzmieniem programu lekowego.

W związku z wynikami AKL, w której uwzględniono randomizowane badanie kliniczne porównujące PON z teryflunomidem (TERI), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji**. Dla celów analizy przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika, wspólną oraz społeczną.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy [redacted] NFZ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla PON względem aktualnie refundowanych technologii wynosi dla poszczególnych porównań:

- PON vs IFNB-1a-IM: [redacted];
- PON vs IFNB-1a-SC: [redacted];
- PON vs IFNB-1b-SC: [redacted];
- PON vs GA: [redacted];
- PON vs DMF: [redacted];
- PON vs peg-IFNB-1a: [redacted];
- PON vs TERI: [redacted].

Po zaktualizowaniu danych kosztowych dla octanu glatirameru ICUR w tożsamym wariancie wyniósł [redacted].

Na przedstawione wyniki w znacznym stopniu wpływają założenia [redacted] (największe różnice wykazane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości), [redacted].

Analiza wnioskodawcy jest obciążona szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- modelowanie wyłącznie jednej linii leczenia;
- określenie ryzyka zgonu pacjentów z SM na podstawie nieaktualnych danych;
- brak uwzględnienia stopniowej utraty skuteczności leczenia na rzecz arbitralnej zmiany w latach 2-5 oraz od roku 6.
- założenie dot. wysokości kosztów leczenia części zdarzeń niepożądanych na podstawie kosztu świadczeń jednostkowych w przypadku leczenia długoterminowego (np. depresja)

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił własne scenariusze analizy wrażliwości (zgodnie z wytycznymi [AOTMiT 2016]). Dla celów uzupełnienia informacji zawartych w analizie wnioskodawcy, analitycy Agencji przeprowadzili uzupełniającą jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości zgodnie z założeniami oryginalnego modelu (i wykorzystaniem adekwatnych arkuszy oraz makr zawartych w dołączonym dokumencie elektronicznym). Przedstawione oszacowania, w opinii analityków, przedstawiają szerszą

perspektywę w zakresie uzyskiwanych wyników. Ograniczeniem przedstawionych oszacowań jest założenie dot. poprawności funkcjonowania kodu VBA po wprowadzeniu zmian przez Agencję pomimo przeprowadzonej walidacji wewnętrznej.

Przedstawiona analiza z perspektywy społecznej obarczona jest dodatkowym ryzykiem związanym z wątpliwą reprezentatywnością danych źródłowych oraz podejściem metodycznym. Zaprezentowane dane dotyczą ograniczonej populacji, stanowiącej potencjalnie środowisko osób aktywnie zaangażowanych w proces terapeutyczny. Koszty pośrednie uwzględnione w analizie stanowią tylko część kwot, jakie związane są z obciążeniem chorobowym stwardnieniem rozsianym, W szczególności należy zwrócić uwagę na koszty utraconych możliwości (koszty utraconej produktywności, które nie są tożsame z kosztem samoopieki/ opieki osób trzecich nad danym pacjentem). Nie wskazano również metody szacowania kosztów pośrednich: zgodnie z metodą kapitału ludzkiego, kosztów frykcyjnych lub gotowością do zapłaty (*vide* EY 2013, AOTMiT 2016). Część kosztów przedstawionych w publikacji Selmaj 2017, przedstawionych jako koszty związane z niepełnosprawnością, nie stanowi kosztów pośrednich (stanowią koszty bezpośrednie niemedyczne).

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca poinformował, iż dane kosztowe pochodzące z badania Selmaj 2017 zostały odczytane z wykorzystaniem narzędzia Curve Snap v.1.1. Należy wskazać, iż odczytane w ten sposób informacje mogą być obarczone pewnym marginesem błędu (szczególnie w przypadku plików graficznych o małej rozdzielczości, na co w ramach analizy wnioskodawcy nie wskazano).

Zmiana podejścia analitycznego w zakresie aktualizacji kosztów usług transportowych (czy też szerzej – kategorii Transport) na podstawie informacji sygnałnych GUS dot. indeksu cen i usług konsumpcyjnych w okresie 2015-2020 zamiast przyjęcia założenia o braku zmian na podstawie obowiązującego rozporządzenia, zgodnie z przedstawioną w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych argumentacją wnioskodawcy, miała marginalny wpływ na oszacowania progowych cen zbytu netto (różnice ██████████).

W związku z wyżej wymienionymi ograniczeniami, oszacowania w ramach perspektywy społecznej należy przyjąć jako poglądowe względem analizy podstawowej, tj. analizy ekonomicznej przedstawionej z perspektywy płatnika lub wspólnej (NFZ + pacjenta).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponesimodu (Ponvory) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo uwzględniono wydatki z perspektywy społecznej.

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Ponvory będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2023 roku.

Aktualnie w ramach PL B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35), finansowane są następujące leki modyfikujące przebieg choroby (DMT): fumaran dimetylu (DMF), interferon beta-1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC), interferon beta-1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferon beta-1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC), pegylowany interferon beta-1a (Peg-IFNB-1a), octan glatirameru (GA) oraz teryflunomid (TERI).

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ponvory nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Ponvory będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29, począwszy od 1 lipca 2023. Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym określono w oparciu o aktualne udziały poszczególnych opcji terapeutycznych w programie lekowym B.29. Udziały Ponvory w scenariuszu nowym określono w oparciu o dane historyczne NFZ dotyczące refundacji teryflunomidu w pierwszych latach jego refundacji (tj. okres 2017-2019). W wariantcie podstawowym analizy założono proporcjonalne przejmowanie udziałów przez PON od pozostałych leków.

Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Ponvory.

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków i ich podania, koszt monitorowania terapii, koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe informacje nt. kosztów zamieszczono w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA.

Tabela 63. Wartości danych wejściowych wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz Agencji
	1. rok	2. rok		
Liczba wszystkich pacjentów w PL B.29	Tab. 64 niniejszej AWA		Prognoza na podst. danych z lat 2015-2019	W rzeczywistości bazowano na danych bezpośrednio z Portalu NFZ ty ko za lata 2017 - 2020, za okres 2015 - 2016 też są to dane NFZ,

Parametr	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz Agencji
	1. rok	2. rok		
				jednak pozyskane z AWA Mavenclad
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w PL B.29	20,00%		Na podstawie opinii ekspertów z AWA Zeposia	Parametr testowany również w ramach analizy wrażliwości
Odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29	5,30%		Średni odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29 w skali roku. Na podstawie danych ze Statystyk NFZ	Parametr testowany również w ramach analizy wrażliwości
Udziały PON w scenariuszu nowym	5,4%	13,1%	<p>W scenariuszu nowym przyjęto, że udział PON w kolejnych latach refundacji będzie kształtować się podobnie jak udział TERI w momencie jego wejścia do programu lekowego od maja 2017 r. TERI był 6. substancją czynną refundowaną w ramach PL B.29, natomiast traktując IFNB-beta-1a jako dwie opcje terapeutyczne ze względu na dwie różne drogi podania, TERI był 7 opcją terapeutyczną w programie. W przypadku rozpoczęcia finansowania PON będzie 8 opcją terapeutyczną. Tak więc oszacowane udziały TERI w kolejnych latach refundacyjnych (6,2% i 15,0%) przeskalowano proporcjonalnie przez współczynnik 7/8, uzyskując prognozowane udziały dla 8. opcji terapeutycznej w PL B.29 na poziomie 5,4% i 13,1% w kolejnych latach refundacyjnych.</p> <p>Ponieważ oszacowanie udziałów PON wiąże się z przyjęciem pewnych założeń, które wpływają na niepewność obliczeń, w ramach analizy wrażliwości (wariant D) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości (nazywanych dalej wariantem minimalnym i maksymalnym). W wariantcie minimalnym uwzględniono arbitralnie o 10% niższe udziały niż w wariantcie podstawowym, natomiast w wariantcie maksymalnym przyjęto, że udział PON będzie taki sam jak udział TERI, czyli nie uwzględniono współczynnika 7/8. Dane szczegółowe w Tab. 15 w AE wnioskodawcy.</p>	Prognozowane udziały zbliżone do wartości szacowanych przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję
Przejmowanie leków przez PON w scenariuszu nowym	Proporcjonalne wszystkich leków		W wariantcie podstawowym założono, że PON będzie zastępować poszczególne leki proporcjonalnie do ich udziałów w rynku w scenariuszu istniejącym	Proporcjonalne do wszystkich leków. W analizie wrażliwości przyjęto dodatkowy wariant, gdzie PON przejmuje wyłącznie leki podawane pacjentom poprzez wstrzyknięcie (udział leków podawanych we wstrzyknięciach maleje na rzecz leków podawanych w formie doustnej [DMF, TERI]).
Koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby	Szczegóły w Tab. 51 i Tab. 52 AE wnioskodawcy		Koszty związane z niepełnosprawnością oraz leczeniem rzutów SM obliczono na podstawie danych z polskiego badania Selmaj 2017	Ograniczenia dotyczące badania Selmaj 2017 opisano w rozdziale 5.3.2. Ocena danych wejściowych w niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa płatnika publicznego [mln zł]

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził również analizę z perspektywy wspólnej (współpłacenie dotyczy kosztów związanych z niepełnosprawnością oraz leczeniem rzutów choroby) oraz społecznej. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników, szczegółowo wyniki zamieszczono w rozdziale 3. BIA wnioskodawcy.

PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO I PACJENTÓW

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PERSPEKTYWA SPOŁECZNA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 66. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia prawidłowe, choć trzeba mieć na uwadze trend wzrostowy pacjentów leczonych w ramach PL B.29.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Eksperti ankietowani przez Agencję podawali zbliżone wartości udziału PON (1. ekspert – 5% i 10% odpowiednio w 1. i 2. roku, 2. ekspert – 10%, 3. ekspert – 5%, 4. ekspert - 15-20%). W przypadku pozostałych leków również różnice były nieznaczne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskowany lek nie jest obecnie finansowany, więc nie figuruje w statystykach NFZ. Natomiast wnioskodawca wykorzystał pośrednio statystyki NFZ w swojej analizie jako źródło danych do szacowań dotyczących przyszłych udziałów PON.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskowany lek miałby zostać włączony do aktualnego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35), który obejmuje następujące leki: fumaran dimetylu (DMF), interferon beta-1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC), interferon beta-1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferon beta-1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC), pegylowany interferon beta-1a (Peg-IFNB-1a), octan glatirameru (GA) oraz teryflunomid (TERI).

Kategoria odpłatności (bezpłatnie) w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnione są kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji.

Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, co jest zasadne biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Agencja nie zgłasza uwag do jakości źródeł przyjętych w modelu.

W przypadku niektórych parametrów modelu, Agencja przeprowadziła obliczenia własne wykorzystując najbardziej aktualne dane (patrz rozdział 6.3.3.).

Model zawiera szereg parametrów, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.29,
 - wariant B: odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach programu lekowego B.29,
 - wariant C: odsetek pacjentów wyłączanych z programu lekowego B.29,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant D: udziały PON w scenariuszu nowym,
 - wariant E: przejmowanie leków przez PON w scenariuszu nowym,
- parametry kosztowe:
 - wariant F: koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie analizy wnioskodawcy (rozdz. A.1).

Tabela 67. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz Agencji
		1. rok	2. rok		
Liczba wszystkich pacjentów w PL B.29	A1	17 647	18 493	Prognoza na podstawie danych z lat 2019-2020 (min.) Najmniejszy roczny przyrost pacjentów (2020 rok)	Brak uwag. Wariant A2 uwzględni trend wzrostowy pacjentów leczonych w ramach PL B.29.
	A2	19 711	21 245	Prognoza na podstawie danych z lat 2017-2019 (maks) Największy roczny przyrost pacjentów (średnia z 2018 i 2019 roku)	
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w PL B.29	B1	10,16%		Odsetek zmieniających leczenie na podst. statystyk NFZ, średnia na podst. danych NFZ za lata 2018-2020	Wariant B1 traktowany jest jako wariant analizy wrażliwości, tymczasem mógłby stanowić wariant podstawowy, gdyż opiera się na realnych statystykach pochodzących z NFZ
	B2	30,00%		Maksymalny odsetek zmieniających leczenie na podstawie opinii ekspertów	
Odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29	C1	7,29%		Odsetek wyłączanych z programu na podst. analizy dla ozanimodu	Brak uwag.
Udziały PON	D1	4,9%	11,8%	Wariant minimalny (D1): 10% mniejsze udziały niż w wariantie podstawowym (założenie arbitralne)	Udziały zbliżone do wartości raportowanych przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono obliczenia uwzględniające inny przyszły udział PON w scenariuszu nowym
	D2	6,2%	15,0%	Wariant maksymalny (D2): udział PON taki jak dla TER1	

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz Agencji
		1. rok	2. rok		
Przejmowanie leków przez PON w scenariuszu nowym	E1	Proporcjonalne ty ko leków we wstrzyknięciach		Wariant alternatywny (E1): PON będzie zastępować (w sposób proporcjonalny) wyłącznie leki podawane pacjentom poprzez wstrzyknięcie	Udział leków podawanych we wstrzyknięciach maleje na rzecz leków podawanych w formie doustnej [DMF, TER1]
Koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby	F1	Koszt niepełnosprawności na podst. Szmurło 2014		Zastosowano analogiczne podejście jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej	Brak uwag
	F2	Koszt leczenia rzutów na podst. Statystyki JGP NFZ		jw	Brak uwag
	F3	Selmaj 2017 (oraz uwzględniony brak różnic w efektywności ^{a)})		jw	Ograniczenia dotyczące badania Selmaj 2017 opisano w rozdziale 5.3.2. Ocena danych wejściowych w niniejszej AWA.

a) tam, gdzie w analizie klinicznej różnice między PON a komparatorem nieistotne statystycznie

Tabela 68. Perspektywa płatnika publicznego - analiza wrażliwości

Kategoria	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz Agencji
		1. rok	2. rok		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia uwzględniające aktualną cenę octanu glatirameru, dane dotyczące udziałów komparatorów w scenariuszu istniejącym na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ oraz alternatywny wariant przyszłego udziału PON.

Ponadto, należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów leczonych w PL B.29 wzrasta z kolejnymi latami (dane NFZ za rok 2021 wskazują na liczbę 20 669 pacjentów, patrz Tab. 6 w niniejszej AWA), co przełoży się na wzrost wydatków po stronie płatnika.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Dodatkowe obliczenia przeprowadzone przez Agencję nie wykazały zmiany we wnioskowaniu w stosunku do analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

6.4. Komentarz Agencji

W Agencji poddawano ocenie również inne leki z populacji odpowiadającej populacji z PL B.29, tj.: teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio, obecnie finansowany w ramach PL B.29 od 2017 r.), okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus, pozytywna rekomendacja Prezesa z 18.06.2021 r.³) i ozanimod (produkt leczniczy Zeposia, negatywna rekomendacja Prezesa z dnia 14.06.2021 r.⁴)

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/REK/2021_06_18_BP_Rekomendacja_74-2021_Ocrevus_SM_BIP_REOPTR.pdf

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/REK/2021_06_14_BP_Rekomendacja_73-2021_Zeposia_SM_BIP_REOPTR.pdf

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- Prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej (rozpoczynający lub zmieniający leczenie w programie lekowym B.29) oraz wszystkich chorych w programie w kolejnych latach obliczono na podstawie historycznych danych NFZ oraz na podstawie odnalezionej opinii ekspertów. Każda prognoza oparta na danych historycznych, podobnie jak wykorzystanie opinii ekspertów, są obarczone ryzykiem błędu (błąd prognozy lub rozbieżność opinii względem przyszłej praktyki klinicznej). W prognozach populacyjnych nie uwzględniono również potencjalnego wpływu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19 np. na dynamikę włączania pacjentów do leczenia w programie lekowym;
- Udział leków w scenariuszu istniejącym określono na podstawie historycznych danych NFZ i przyjęto, że będą one takie same w kolejnych latach. W przypadku dołączenia do programu lekowego B.29 kolejnych leków (np. ocenionych ostatnio przez AOTMiT ozanimodu lub okrelizumabu) udział leków może ulec zmianie – w analizie założono, że w horyzoncie czasowym analizy w scenariuszu istniejącym liczba dostępnych opcji terapeutycznych nie zmieni się;
- W scenariuszu nowym przyjęto, że udział PON w kolejnych latach refundacji będzie kształtować się podobnie jak udział TER1 w momencie jego wejścia do programu lekowego od maja 2017 r.;
- W analizie nie uwzględniono możliwości kontynuacji leczenia przez pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym B.46, po przerwaniu terapii w programie B.29. W praktyce klinicznej prawdopodobnym jest, że znaczna część pacjentów kończących leczenie w programie B.29 rozpoczyna terapię jednym z leków dostępnych w programie B.46. Z drugiej strony, w świetle założeń niniejszej analizy, uwzględniony koszt leczenia w drugim programie byłby nieróżnicujący;
- W niniejszej analizie przyjęto roczne koszty leków na podstawie analizy ekonomicznej. Dane dotyczące kosztów niepełnosprawności, leczenia rzutów choroby i zdarzeń niepożądanych zaimplementowane do niniejszej analizy obliczono na podstawie pliku obliczeniowego analizy ekonomicznej. Z tego powodu ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet. W szczególności w analizach nie uwzględnia się potencjalnej obniżki cen leków w długim okresie.

Ograniczenia analizy wskazane przez Agencję:

- ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Propozycją rozwiązań generujących oszczędności jest obniżenie realnych cen dla wybranych leków refundowanych w ramach lecznictwa zamkniętego o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych.

W analizie uwzględniono leki⁵, którym z końcem czerwca 2023 roku wygasa decyzja refundacyjna oraz które miały sprzedaż w ciągu ostatnich 12 raportowanych miesięcy. Oszczędności NFZ wynikające z obniżenia ceny realnej oszacowano jako 10% kwoty refundacji NFZ z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe DGL, tj. od października 2020 roku do września 2021 roku. Dane sprzedażowe zaczerpnięto z serwisu IKAR Pro.



⁵ netupitant + palonosetron (Akynzeo), trastuzumab (Kanjinti – 2 prezentacje), atezolizumab (Tecentriq), alectinib (Alecensa), brigatinib (Alunbrig) oraz bevacizumab (Mvasi)

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zestawienie uwag do proponowanego programu lekowego na podstawie ankietowanych przez Agencję ekspertów zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Zestawienie uwag do proponowanego programu lekowego, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów najlepiej nadających się do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

Program lekowy	Prof. dr hab. n. med. Alina Kulakowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Kryteria kwalifikacji	Bez uwag	Takie same jak przy innych lekach pierwszej linii leczenia SM	Brak uwag	Kryteria kwalifikacji są właściwe
Zamiana leków interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz ponesimod	Bez uwag	Należy umożliwić zamianę na inne lek pierwszej linii pod obecnymi warunkami	Brak uwag	Zamiana leków określona jest właściwie
Kryteria wyłączenia z programu	Bez uwag	Takie same jak przy innych lekach pierwszej linii leczenia SM	Brak uwag	Kryteria wyłączenia są właściwe
Określenie czasu leczenia w programie	Bez uwag	Leczenie powinno być stosowane tak długo jak uzyskiwana jest skuteczność terapii oceniana na podstawie liczby i ciężkości rzutów oraz zmian w NMR	Brak uwag	Jest określone właściwie
Kryteria kontynuacji leczenia w programie	Kryteria nieskuteczności leczenia lekami I linii (program B.29), które warunkują kontynuację leczenia, wymagają złagodzenia i powinny być zmienione na: a) co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia i b) w badaniu MRI: co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+) lub co najmniej 2 nowe zmiany w sekwencji T2.	Leczenie powinno być stosowane tak długo jak uzyskiwana jest skuteczność terapii oraz nie występują kryteria wyłączenia.	Brak uwag	Kryterium nieskuteczności leczenia lekami I linii powinno być zmienione na: a) co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia i b) w badaniu MRI : a) co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+), lub b) 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2.
Schemat dawkowania leków w programie	Bez uwag	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Dzień 1 i 2 (2 mg), dzień 3 i 4 (3 mg), dzień 5 i 6 (4 mg), dzień 7 (5 mg), dzień 8 (6 mg), dzień 9 (7 mg), dzień 10 (8 mg), dzień 11 (9 mg), dzień 12, 13, 14 (10 mg). Po zakończeniu procesu zwiększania dawki zalecaną dawką podtrzymującą jest 20 mg (1 tabl. 20 mg jeden raz dziennie).	Brak uwag	Jest określony właściwie
Badania przy kwalifikacji	Bez uwag	Takie jak przy innych lekach pierwszej linii leczenia SM	Brak uwag	Badania przy kwalifikacji do leczenia są właściwe
Monitorowanie leczenia	Bez uwag	Po 12 miesiącach dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Przez 4 godziny po podaniu pierwszej dawki należy monitorować	Brak uwag	Monitorowanie skuteczności leczenia jest odpowiednie

Program lekowy	Prof. dr hab. n. med. Alina Kulakowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
		pacjenta pod kątem wystąpienia bradykardii z minimum codziennym pomiarem tętna i ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów należy wykonać EKG pod koniec 4 godzinnej obserwacji. Należy prowadzić okresową ocenę morfologii krwi w trakcie leczenia zwracając szczególną uwagę na liczbę limfocytów. W razie potwierdzenia liczby limfocytów $<0.2 \times 10^9/l$ należy przerwać leczenie do czasu aż liczba limfocytów powróci do $>0.8 \times 10^9/l$.		
Monitorowanie programu	Bez uwag	Tak jak przy innych lekach pierwszej linii leczenia SM	Brak uwag	Monitorowanie programu jest odpowiednie

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ponvory (ponesimod) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.08.2022 r. przy zastosowaniu słów: *ponvory*, *ponesimod*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2022b, SMC 2021, HAS 2021) oraz 2 dokumenty G-BA 2021 i G-BA 2022 dotyczące różnych subpopulacji chorych z RRMS, w których poddawane ocenie jest istnienie dodatkowej korzyści leku. Rekomendacji holenderskiej nie uwzględniono z uwagi na jej dostępność jedynie w języku oryginalnym. Na stronie walijskiej organizacji (AWMSG) podano informację, że ocena ponesimodu nie była przeprowadzana z uwagi na wydaną już rekomendację NICE.

W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na istnienie korzyści klinicznych ze stosowania ponesimodu u chorych z aktywnym rzutowym MS, ale równocześnie wskazuje się na ograniczenie dowodów klinicznych (NICE 2022b) brak lub niewielką dodatkową korzyść ponesimodu w porównaniu do komparatorów (G-BA 2021, G-BA 2022, HAS 2021).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 71. Rekomendacje refundacyjne dla Ponvory (ponesimod)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022b	Rzutowo-remisyjne stwardnienie rozlane z aktywną chorobą	<p>Rekomendacja pozytywna Ponesimod jest zalecany w leczeniu nawracająco-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego z aktywną chorobą zdefiniowaną przez cechy kliniczne lub obrazowe u dorosłych, tylko jeśli firma zapewni ponesimod zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Ponesimod jest DMT w stwardnieniu rozlanym. Istnieją inne DMT w rutynowym zastosowaniu klinicznym. Dowody z badań klinicznych wskazują, że osoby, które otrzymują ponesimod mają mniej nawrotów niż osoby, które otrzymują teriflunomid. Wpływ ponesimodu na postęp niepełnosprawności nie jest jasny. Porównania z innymi DMT są niepewne ze względu na ograniczenia dowodów klinicznych. Ze względu na ograniczenia w dowodach klinicznych i sposób przewidywania długoterminowych korzyści klinicznych na podstawie dowodów krótkoterminowych, szacunki efektywności kosztowej są niepewne. Jednakże, biorąc pod uwagę tę niepewność, szacunki są poniżej poziomu, który NICE zwykle uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego też zaleca się stosowanie ponesimodu.</p>
HAS 2021	Aktywna rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego	<p>Rekomendacja pozytywna Pozytywna opinia do objęcia refundacją wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną, nawracająco-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS) zdefiniowaną na podstawie parametrów klinicznych lub obrazowych. Nie zatwierdzony do leczenia postaci wtórnie postępujących.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Korzyść kliniczną Ponvory (SMR) oceniono jako znaczącą jedynie w leczeniu dorosłych pacjentów cierpiących na aktywne postacie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS) zdefiniowanej przez parametry kliniczne lub obrazowe. Korzyść z jest niewystarczająca, aby uzasadnić refundację w innych formach stwardnienia rozlanego. Komisja uważa, że Ponvory w strategii zarządzania aktywnymi postaciami RRMS nie zapewnia poprawy rzeczywistej korzyści (ASMR V) w taki sam sposób jak ozanimod .</p>
SMC 2021	Nawracająca postać stwardnienia	<p>Rekomendacja pozytywna Produkt leczniczy Ponvory (ponesimod) został zaakceptowany do stosowania</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	rozsianego z aktywną chorobą zdefiniowaną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych	w Szkocji u dorosłych pacjentów z nawracająco-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) z aktywną chorobą definiowaną przez cechy kliniczne lub obrazowe, nadających się do leczenia doustnego lub domagających się takiego leczenia. Ponesimod oferuje dodatkowy wybór leczenia w klasie terapeutycznej modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu. Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego porozumienia w ramach programu dostępu pacjenta w NHS Scotland, zapewniającego efektywność kosztową, na której oparto decyzję, lub równoważną/niższą cenę PAS/cenę katalogową.
G-BA 2021	Dorośli pacjenci z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego z wysoce aktywną chorobą pomimo terapii modyfikującej chorobę	W populacji dorosłych pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego z wysoce aktywną chorobą pomimo terapii modyfikującej chorobę oceniano zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści z zastosowania ponesimodu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (alemtuzumab lub fingolimod lub natalizumab): <u>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</u>
G-BA 2022	Dorośli z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia modyfikującego chorobę lub których choroba nie jest wysoce aktywna, ale byli leczeni wstępnie lekami DMT	Dodatkowe korzyści ze stosowania ponesimodu oceniono następująco: 1) Dorośli z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RMS), którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia modyfikującego chorobę lub których choroba nie jest wysoce aktywna, ale byli leczeni wstępnie lekami terapią modyfikującą chorobę; wynik w skali EDSS $\leq 3,5$ – <u>Wskazano niewielką dodatkową korzyść</u> 2) Dorośli z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RMS), którzy nie byli wcześniej leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby lub których choroba nie jest wysoce aktywna, ale byli leczeni wstępnie terapią modyfikującą chorobę; wynik w skali EDSS $> 3,5$ – <u>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</u>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 22.06.2022, znak PLR.4500.3902.2021.17.JWI, PLR.4500.3903.2021.18.JWI (data wpływu do AOTMiT 22.06.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczęcia leczenia 14 tabletek (tablet (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,
- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.07.2022, znak OT.4231.30.2022.TG.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.08.2022 pismami znak PLR.4500.3902.2021.19.MZA, PLR.4500.3903.2021.20.MZA z dnia 03.08.2022.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozłne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia. Populację docelową stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (RRMS) charakteryzujące się rzutami choroby z okresami stabilizacji klinicznej – remisjami, między rzutami choroby. RRMS to najczęstsza postać SM, w zależności od źródła, rozpoznaje się ją u 60 – 80% wszystkich diagnozowanych osób.

Według danych z analiz MZ, w 2019 roku w Polsce na stwardnienie rozsiane zapadło 2 620 osób, tj. 6,83 osoby na 100 tys. mieszkańców. Osób chorych w tym samym okresie było 51 540, tj. 134,28 osoby na 100 tys. mieszkańców. Istnieje znaczne zróżnicowanie w zapadalności i chorobowości w poszczególnych województwach.

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia, najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji. MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

Alternatywne technologie medyczne

Z uwagi na to, że wnioskowane jest dołączenie ponesimodu do programu lekowego B.29, wnioskodawca jako komparatory przyjął wszystkie technologie medyczne dostępne w ramach wspomnianego programu lekowego, tj. IFN beta-1a w dawce 30 µg podawany raz w tyg., IFN beta-1a w dawce 44 µg podawany 3 razy w tyg., IFN beta-1b w dawce 250 µg, pegylowany IFN beta-1a w dawce 125 µg, octan glatirameru w dawce 20 mg lub 40 mg, fumaran dimetylu w dawce 240 mg oraz teryflunomid w dawce 14 mg.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu randomizowanym OPTIMUM w którym bezpośrednio porównano ponesimod z teryflunomidem odnotowano istotną statystycznie przewagę PON nad TERI w odniesieniu do:

- zmniejszenia średniorocznej częstości rzutów (ReR = 0,695 [0,570, 0,848]),
- 52% zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby (OR = 0,48 [0,38; 0,61]),
- zmiany sprawności w skali EDSS (MD = -0,13 [-0,22; -0,04]),
- zmiany w obrazie MRI:
 - zmniejszenia liczby zmian Gd+ w obrazie MRI/rok (ReR = 0,44 [0,36; 0,54]),

- zmniejszenia liczby zmian nowych lub powiększających się zmian w obrazie T1/skan (ReR = 0,42 [0,31; 0,56]),
- zmiany objętości mózgu względem wartości wyjściowej (MD = 0,34 [0,17; 0,50]),
- wzrostu szans wystąpienia braku aktywności choroby:
 - NEDA-3 brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 (OR = 1,70 [1,27; 2,28]),
 - NEDA-4 brak rzutu choroby, brak CDA3, brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 oraz brak zmniejszenia objętości mózgu o $\geq 0,4\%$ względem wartości wyjściowej (OR = 1,85 [1,24; 2,7]),
- obniżenia poczucia zmęczenia ocenionego w skali FSIQ-RMS (MD = -3,57 [-5,83; -1,32]),
- zmiany w funkcjonowaniu pacjenta ocenionej skalą MSFC (MD = 0,059 [0,001; 0,117]).

W przedłużonym badaniu Olsson 2014 w którym porównano PON vs PLC, na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 odnotowano względną redukcję ryzyka wystąpienia rzutu choroby 33,5%, $p = 0,043$ w okresie obserwacji 6 lat. Na podstawie posteru konferencyjnego Havrdova 2017 względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych zmian Gd+ w obrazie T1 MRI na osobę/skan wyniosła 44%, $p = 0,007$, natomiast względna redukcja ryzyka wystąpienia średniej liczby nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2 MRI na osobę/24 tygodnie wyniosła 66,9%, $p < 0,0001$ w ciągu 6 lat leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu OPTIMUM stosowanie PON w porównaniu z TERI wiązało się z istotnie statystycznym wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia: zwiększenia stężenia aminotransferaz (alaninowej (OR = 2,34 [1,65; 3,32] NNH = 9 [7; 16]) i asparaginianowej (OR = 1,86 [1,06; 3,25], NNH = 35 [18; 318])), duszności (OR = 4,48 [1,95; 10,28], NNH = 24 [16; 49]). Stosowanie PON w porównaniu z TERI wiązało się z istotnie statystycznie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia: biegunki (OR = 0,44 [0,25; 0,75] NNT = 24 [15; 65]), łysienia (OR = 0,23 [0,13; 0,38] NNT = 11 [8; 16]). W badaniu OPTIMUM w ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON i TERI w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do zaprzestania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Na podstawie prezentacji konferencyjnej Keenan 2020 po około 9,4 roku leczenia, około 60% osób pozostało na terapii PON w ramach badania podstawowego Olsson 2014 i jego przedłużenia. Na podstawie posteru

konferencyjnego Havrdova 2017, w ciągu 6 lat stosowania PON (20 mg) zdarzenia niepożądane AE wystąpiły u 91% pacjentów, a poważne SAE u 15,1% pacjentów, AE prowadzące do przerwania leczenia 13,8% pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami badania OPTIMUM oraz przeprowadzoną metaanalizą sieciową, w których porównano stosowanie PON vs refundowane komparatory.

W związku z wynikami AKL, ze względu na odnalezienie randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano istotną statystycznie wyższość leku nad refundowanym komparatorem (vs teryflunomid) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji**.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami w ramach perspektywy płatnika publicznego, stosowanie PON w porównaniu z analizowanymi komparatorami. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) wyniosły:

- PON vs IFNB-1a-IM: [redacted]
- PON vs IFNB-1a-SC: [redacted]
- PON vs IFNB-1b-SC: [redacted]
- PON vs GA: [redacted]
- PON vs DMF: [redacted]
- PON vs peg-IFNB-1a: [redacted]
- PON vs TERI: [redacted]

Po zaktualizowaniu danych kosztowych dla octanu glatirameru ICUR w tożsamym wariancie wyniósł [redacted].

Oszacowane progowe ceny zbytu netto zależą od typu opakowania (startowe/ do stosowania przewlekłego). Poniżej przedstawiono zestawienie z uwzględnieniem ceny za 1 mg, w zależności od analizowanego komparatora.

Tabela 74. Zestawienie progowych cen zbytu netto dla PON – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy)

Porównanie	Cena progowa zbytu netto za mg ponesimodu	Cena progowa zbytu netto za opak. startowe Ponvory	Cena progowa zbytu netto za opak. Ponvory 28 x 20 mg
PON vs IFNB-1a-IM	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PON vs IFNB-1a-SC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PON vs IFNB-1b-SC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PON vs GA	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PON vs DMF	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PON vs peg-IFNB-1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PON vs TERI	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, przy założeniu, że [redacted] CZN za opakowanie startowe wynosi ok. [redacted] natomiast za opakowanie standardowe – ok. [redacted], progowa cena zbytu netto jest:

[redacted]

niż zaproponowana cena zbytu netto za opakowania leku Ponvory w perspektywie NFZ [redacted]

Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej [redacted], jednak ze względu na ograniczenia metodyczne należy je rozpatrywać w ujęciu poglądowym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego*PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO*The table content is redacted with yellow bars.*PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO I PACJENTÓW*The table content is redacted with yellow bars.*PERSPEKTYWA SPOŁECZNA*The table content is redacted with yellow bars.**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwagi ekspertów klinicznych zamieszczono w rozdziale 8. niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.08.2022 r. przy zastosowaniu słów: ponvory, ponesimod. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2022b, SMC 2021, HAS 2021) oraz 2 dokumenty G-BA 2021 i G-BA 2022 dotyczące różnych subpopulacji chorych z RRMS, w których poddawane ocenie jest istnienie dodatkowej korzyść leku.


12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Aktualność przedstawionej dokumentacji:		
<p>1) Informacje zawarte nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Odnaleziono badania opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sprenger, T; Burcklen, M; Freedman, MS; Fox, R; Havrdova, EK; Hennessy, B; Hohlfeld, R; Lublin, F; Montalban, X; Pozzilli, C; et al. „Safety and tolerability of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 optimum study.” 2020; 94(15):2020. Keenan A.; Turkoz I.; Murray R.; Ait-Tihyaty M. „MS Fatigue: Treatment Effect of Ponesimod in RMS Patients with and Without Disease Activity. Multiple Sclerosis Journal” / 2021;27(1 SUPPL):31 Netherlands SAGE Publications Ltd 2021 / DOI: 10.1177/13524585211015908. Freedman, M; Boster, A; Fernandez, O; Melanson, M; Pozzilli, C; D'Ambrosio, D. „Long-term efficacy, safety and tolerability of ponesimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis” 2013; (80): 2013. Stoneman D.; Drudge C.; Zhao M.; Worthington E.; Cameron C.; Haring D.; Samjoo I.; Adlard N. „Relapse reduction by disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: A network meta-analysis” Multiple Sclerosis Journal / 2021;27(2 SUPPL):739. Netherlands SAGE Publications Ltd 2021/ DOI: 10.1177/13524585211044667 Vaclavkova A.; Walter V.; DiBernardo A.; Ait-Tihyaty M. „Analysis and evaluation of ponesimod hepatic safety data”. Multiple Sclerosis Journal / 2021;27(2 SUPPL):734-735. Netherlands SAGE Publications Ltd 2021 /DOI: 10.1177/13524585211044667 „Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose finding study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of three doses of ACT-128800, an oral S1P1 receptor agonist, administered for twenty-four weeks in patients” EUCTR2008-006786-92-SE, 2009;(): 2009. <p>Dodatkowo na dzień złożenia aktualnego wniosku, tj. 03.02.2022 r. dostępne były m.in. nw. aktualniejsze źródła danych wykorzystywane w analizach wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych 	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> „Wniosek został złożony dnia 21.12.2021 roku. Wyszczególnione powyżej prace zostały wprawdzie opublikowane przed tą datą, aczkolwiek prezentują one dane zduplikowane tj. dostępne również w innych doniesieniach włączonych do przeglądu lub nie spełniają kryteriów włączenia do AKL:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sprenger 2020 – doniesienie konferencyjne, którego wyniki dostępne są również w innych publikacjach włączonych do niniejszej analizy, Keenan 2021 – jw. Freedman 2013 - jw. EUCTR2008-006786-92-SE – raport opisujący metodykę badania Olsson 2014, nie zawiera wyników, Stoneman 2021 – nie spełnia kryteriów włączenia (przeгляд systematyczny dostępny wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego), Vaclavkova 2021 – nie spełnia kryteriów włączenia do AKL (prezentuje analizę dodatkową dotyczącą czasu wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej u pacjentów z badania OPTIMUM, tego typu punkty końcowe nie były przedmiotem analiz w AKL). <p>Podsumowując, przedstawione publikacje nie wpływają na wyniki i wnioski pochodzące z AKL. Dokonano natomiast stosownych zmian w zakresie piśmiennictwa (do spisu badań włączonych dodano pierwsze cztery publikacje ww., pozostałe dwie prace oznaczono jako wykluczone).”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Wnioskodawca wskazał, że wyniki doniesień konferencyjnych (Sprenger 2020, Keenan 2021, Freedman 2013) są dostępne w innych publikacjach włączonych do analizy, jednakże nie wskazano nazw tych publikacji.</p> <p>„Wymienione przez Analityka Agencji akty prawne / źródła danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 zostało opublikowane dzień przed złożeniem wniosku, zaś ceny leków refundowanych w programie lekowym B.29 w tym obwieszczeniu nie zmieniły się względem poprzedniego obwieszczenia. Zarządzenie Prezesa NFZ 162/2020/DGL stanowi tekst ujednoczony zarządzenia dot. leczenia szpitalnego w zakresie programu lekowe i zgodnie z jego treścią "ma charakter pomocniczy i nie stanowi źródła prawa." W analizie wykorzystano Zarządzenie Prezesa NFZ 190/2021/DGL które było obowiązującym na dzień złożenia wniosku. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2021/DSOZ dotyczące ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nie zawiera katalogów dotyczących wyceny świadczeń, dlatego w analizie wykorzystano wcześniejsze Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ oraz komunikat DGL są aktami / źródłami opublikowanymi po dacie złożenia wniosku, które miało miejsce w dniu 21 grudnia 2021 r.”

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r. (https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8137.html); Zarządzenie Nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednolicony,7471.html); Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne - https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-12022dsoz,7474.html); Zarządzenie Nr 206/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-2062021dsoz,7458.html) 		<p><u>Komentarz Agencji:</u> Za datę złożenia wniosku refundacyjnego ostatecznie uznaje się dzień 21 grudnia 2021 r., aktualizacja wniosku miała miejsce w dniu 3 lutego 2022 r.</p>
Analiza kliniczna		
<p>1) Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AKL nie wymieniono wszystkich punktów końcowych badania OPTIMUM (Kappos 2021) włączonego do przeglądu (tj. wszystkich wyników poddanych ocenie w danym badaniu). W charakterystyce badania OPTIMUM (Kappos 2021) nie wymieniono punktu końcowego dotyczącego zmiany objętości mózgu (ang. brain volume loss), (rozdział C.1. w aneksie AKL). W związku z powyższym uprzejmie prosimy o wymienienie wszystkich punktów końcowych dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> „Uzupełniono tabelaryczną charakterystykę badania OPTIMUM o wskazany powyżej punkt końcowy tj. zmiany objętości mózgu (Aneks AK). Zweryfikowano także tabelaryczne charakterystyki pozostałych badań włączonych do analizy.”</p>
Analiza wpływu na budżet		
<p>1) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> wnioskodawca wskazał liczebność, jednak brak jest informacji, czy oszacowanie dotyczy roku.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> W odpowiedzi na wątpliwości Agencji precyzujemy, w ramach niniejszego pisma, że oszacowania dotyczą rocznej liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.</p>
Analiza racjonalizacyjna		
<p>1) AR nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7. Ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie</u></p>	?	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u></p> <p>W ustawie o refundacji mowa jest, że „uwolnione środki mają odpowiadać co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”, a wynikiem analizy wpływu na budżet jest wariant podstawowy, gdyż tylko ten wariant przedstawia realne prognozowane wydatki płatnika publicznego.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		 <p>Ww. akty prawne (Ustawa Refundacyjna, Rozporządzenie) nie odnoszą się również do potrzeby uwzględnienia w proponowanych rozwiązaniach analizy racjonalizacyjnej wszystkich wariantów analizy wrażliwości. Należy podkreślić, że najbardziej prawdopodobnym, a zatem również wskazującym na najbardziej prawdopodobny wzrost kosztów płatności publicznych, jest wariant podstawowy analizy i taki właśnie został uwzględniony w przedłożonej analizie racjonalizacyjnej. Podejście takie jest zgodne z dotychczasową praktyką i interpretacją przepisów w tym zakresie i do tej pory nie budziło zastrzeżeń AOTMiT.</p>
Wskazanie źródeł danych		
<p>1) Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W analizach zidentyfikowano niedokładne cytowanie uniemożliwiające jednoznaczną identyfikację cytowanej pozycji, w AK: (10) MSIF (2013); (31) Clinical Trials Register 2012-000540-10; (41) Clinical Trials Register_2009-011470-15; W analizie ekonomicznej – w modelu wskazano źródło Janssen 2020d – brak odniesienia do bibliografii przedstawionej w modelu w arkuszu <i>References Helper</i>; stwierdzono wiele niewykorzystanych publikacji w języku hiszpańskim; dane nieopublikowane (metaanaliza Ponesimod for relapsing multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis randomized controlled trials, Version 2.1. Data on file. May 6, 2021a.) – cytowanie niedokładne W analizie problemu decyzyjnego: niedokładne cytowanie: (10), (144); niedziałający link (5), (117), (118); link nie prowadzący do źródła danych, o których mowa w tekście: (8), (110). 	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy</u></p> <p><i>W przypadku arkusza modelu ekonomicznego „Reference Helper” wymienione na nim źródła danych dotyczą źródeł wykorzystanych w oryginalnym modelu, zanim został on dostosowany do warunków polskich. W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich arkusz ten nie został zaktualizowany i w końcowej wersji pliku powinien być arkuszem ukrytym / niewidocznym, ponieważ z punktu widzenia analizy dostosowanej do warunków polskich przedstawia niewłaściwe informacje. Wszelkie źródła danych wykorzystane w analizie ekonomicznej są opisane w dokumencie do analizy.</i></p> <p><i>W AKL zmodyfikowano odnośniki do pozycji bibliograficznych nr 10, 31, 41, a w APD dokonano modyfikacji i poprawienia odnośników nr 10, 144, 5, 117 i 118. Pozostałe źródła w APD zostały wskazane prawidłowo, przy czym w związku z wątpliwościami uprzejmie wyjaśniamy, że:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>referencja (8) odnosi się do danych prezentowanych na portalu statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, które znajdują się w odpowiednich sekcjach tj. „Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS” lub „Orzecznictwo lekarskie” (w podkategoriach orzeczeń pierwszorazowych lub orzeczeń ponownych dla celów rentowych). Dane te są dostępne (menu rozwijalne) w formie arkusza programu Excel prezentowanych odrębnie dla każdego roku w kategorii „wg jednostek chorobowych, płci świadczeniobiorców oraz stopnia niezdolności do pracy”. W ramach prezentowanych w APD wykresów wykorzystano arkusze programu Excel obejmujące dane z lat 2016–2020 i I połowy 2021 roku (Absencja chorobowa) oraz 2016–2020 (Orzecznictwo lekarskie); wymienione arkusze zostały dołączone do przekazanej Agencji bibliografii,</i> <i>brak aktywnego odnośnika do publikacji „NICE UK. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis” wynika z faktu, że publikacja ta była umieszczona w serwisie „NICE Pathways”, który zgodnie z odnalezionymi informacjami (informacja ze stron internetowych https://pifonline.org.uk/news/nice-pathways-evidence-search-covid/ oraz https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-pathways/we-are-withdrawing-our-nice-pathways-service) został zlikwidowany w 2022 roku. Wobec powyższego jedyną możliwą weryfikacją wspomnianego źródła jest załączony materiał bibliograficzny pdf o nazwie „NICE 2021”.</i> <p><u>Komentarz Agencji</u></p> <p>Wspomniany arkusz <i>Reference Helper</i> nie był arkuszem ukrytym/ niewidocznym – ukryto arkusz 4 <i>References</i>, który</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		również nie został zaktualizowany. W opinii analityków nie wszystkie źródła opisano w dokumencie analizy, ponieważ część danych przedstawiono w dokumencie elektronicznym, do którego odwołuje się referencja [88], w którym cytuje się dokumenty wewnętrzne (np. Janssen 2020c, który nie stanowi metaanalizy Jansen 2021 załączonej do b bliografii na etapie uzupełnienia wymagań minimalnych.
1) Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia) <u>Wyjaśnienie:</u> w analizie ekonomicznej nie odwołano się do podstawy prawnej Rozporządzenia Ministra Transportu.	TAK	<u>Komentarz Agencji</u> Wskazano odpowiednią podstawę prawną, tj. rozporządzenie Ministra Transportu z dnia 23 października 2007 w sprawie warunków ustalania oraz sposobu dokonywania zwrotu kosztów używania do celów służbowych samochodów osobowych, motocykli i motorowerów niebędących własnością pracodawcy (Dz.U. 2007 nr 201 poz. 1462)

Tabela 76. Szczegółowy wykaz dodatkowych uwag skierowanych do wnioskodawcy

Wykaz uwag	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Dodatkowe prośby		
1) Uwzględnienie w analizie klinicznej nw. badań, opublikowanych po dacie złożenia wniosku: Freedman 2022, Śladowska 2022 <ul style="list-style-type: none"> Freedman MS; Pozzilli C; Havrdova EK; Lemle A; Burcklen M; Larbalestier A; Hennessy B; Sidorenko T; Vaclavkova A; Olsson T. „Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from Randomized Phase 2b Core and Extension Studies.” Neurology Jun 2022;(): United States 2022 Jun DOI: 10.1212/WNL.000000000200606 Śladowska K; Kawalec P; Holko P; Osiecka O. „Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis”. Neurol Sci Jun 2022;():Italy 2022 Jun DOI: 10.1007/s10072-022-06197-3 	NIE	<u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> „Wymienione prace zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku tj. po 21 grudnia 2022 roku, stąd nie spełniają kryteriów włączenia (dane mają być aktualne na dzień złożenia wniosku).” <u>Komentarz Agencji</u> Publikacje Freedman 2022 i Śladowska 2022 zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Śladowska 2022, włączono badania, które zostały uwzględnione w analizie wnioskodawca, na podstawie wyszukiwania przeprowadzonego w listopadzie 2021. Przegląd ten miał na celu porównanie profilu bezpieczeństwa terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu, kladrybiny, okrelizumabu, ofatumumabu, ozanimodu, a także DMT o potencjalnie wysokiej skuteczności, ponesimodu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). W badaniu Freedman 2022 porównano stosowanie ponesimodu z placebo u pacjentów z RRMS. Należy podkreślić, że placebo nie stanowi komparatora dla PON.
2) Uwzględnienie w analizie problemu decyzyjnego rekomendacji NICE opublikowanej na stronie https://www.nice.org.uk/guidance/ta767 (w APD z grudnia 2021 oznaczona jako „w toku”)	NIE	<u>Komentarz Agencji</u> Wskazano, iż dokument opublikowano po dacie złożenia wniosku.
3) Przekazanie Agencji dokumentów wskazanych jako dane poufne	TAK	<u>Komentarz Agencji</u> Przesłano pełne teksty publikacji
4) Przekazanie Agencji pełnych tekstów publikacji wykorzystanych w analizach	TAK	<u>Komentarz Agencji</u> Przesłano pełne teksty publikacji
5) W nawiązaniu do niespełnienia ww. wymogu dotyczącego podania podstawy prawnej Rozporządzenia Ministra Transportu (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia) analitycy Agencji zwracają uwagę na wątpliwości dotyczące przyjętego założenia o braku zmiany kosztu usług transportowych między rokiem 2015 a 2022. Odnalezione informacje sygnałne na stronie Głównego Urzędu Statystycznego wskazują na zmianę wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie transportu w danym okresie.	TAK	<u>Odpowiedź wnioskodawcy</u> <i>Jak wskazano wcześniej w niniejszym piśmie, w odpowiedzi na uwagę nr. V, podstawę prawną dla przyjętego w analizie ekonomicznej założenia o braku zmiany kosztu usług transportowych jest obowiązujące Rozporządzenie Ministra Transportu z 2007 r. Jak zauważyli analitycy Agencji, istnieje możliwość przyjęcia innego założenia na podstawie danych sygnałnych publikowanych przez GUS.</i> <i>W ramach odpowiedzi na uwagę dotyczącą zmiany kosztu usług transportowych w obliczeniach uwzględniono wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie transportu wyznaczony na podstawie danych GUS (...).</i>

Wykaz uwag	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p><i>Jako że wskaźniki dla grudnia 2021 zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku, w celu zachowania spójności z pozostałymi obliczeniami, wyznaczono zmianę wskaźnika między rokiem 2015 a 2020. (...)</i></p> <p><i>Należy zaznaczyć, że ewentualna zmiana kosztów transportu ma wpływ wyłącznie na wyniki analizy z perspektywy społecznej. Koszt transportu stanowi jedną ze składowych kosztu opieki formalnej (obok kosztu opieki domowej i kosztu wynagrodzenia za pracę pielęgniarce), który z kolei jest jedną z pięciu kategorii kosztowych wchodzących w skład społecznych kosztów niesprawności. W związku z tym wpływ analizowanego parametru na wyniki analizy jest niewielki.</i></p> <p><u>Komentarz Agencji</u></p> <p>W ramach odpowiedzi ws. pisma dot. wymagań minimalnych nie przedyskutowano ewentualnej zmienności wskaźników cen i towarów w związku z aktualnymi zdarzeniami gospodarczymi (pandemia COVID-19).</p>
6) Ponadto prosimy o wyjaśnienie pochodzenia danych przedstawionych w tabelach 51 oraz 52 analizy ekonomicznej. Dane te, pochodzące z publikacji Selmaj 2017, nie zostały przedstawione w formie liczbowej, a wyłącznie graficznej.	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy</u></p> <p><i>Dla danych przedstawionych w publikacjach naukowych w formie graficznej istnieje możliwość ich odczytania za pomocą odpowiednich narzędzi analitycznych. Jednym z nich jest program do odczytywania danych z wykresów Curve Snap v.1.1 i został on wykorzystany w trakcie prac nad analizą ekonomiczną.</i></p> <p><u>Komentarz Agencji</u></p> <p>Ograniczenia związane z przedstawionymi danymi przedyskutowano w rozdziale 5.4 AWA.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie zidentyfikowano

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie zawarto informacji na temat: niezbędnych kompetencji do zastosowanej technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać opiekunowi/pacjentowi; niezbędnego monitorowania stosowania technologii; nie wskazano, czy zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony (rozdział 2.3. Wytycznych HTA).

Analiza kliniczna:

- Nie uzupełniono danych zawierające konsultacje z ekspertami (rozdział 3.1.1 Wytycznych HTA)
- Populacja w badaniu klinicznym OPTIMUM nie odpowiada populacji docelowej z wniosku w zakresie skali EDDS (rozdział 3.1.3 Wytycznych HTA)
- Wyniki metaanaliz nie został przedstawiony za pomocą wykresu typu drzewkowego (rozdział 3.4 Wytycznych HTA)

Analiza ekonomiczna:

- Nie wskazano metody szacowania kosztów pośrednich (Rozdział 4.7.3 Wytycznych HTA)
- Nie przedstawiono graficznej prezentacji wyników analiz wrażliwości Rozdział 4.11.1. Wytycznych HTA – wskazano jedynie na odwołania bibliograficzne, których nie zamieszczono w przekazanej bibliografii.

Analiza wpływu na budżet: nie zidentyfikowano

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- EMA 2021** EMA. (2021) Assessment report Ponvory. International non-proprietary name: ponesimod. Strona: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ponvory-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 22.08.2022)
- Fox 2020** Fox R, Kappos L, Burcklen M, Freedman M, Havrdova E, Henessy B, Hohlfeld R, Lublin FD, Montalban X, Pozzilli C. (2020) P0204. Effect on disability measures and msfc in patients with relapsing multiple sclerosis from the phase 3 ponesimod versus teriflunomide optimum study. Multiple Sclerosis Journal 26:216–217. Strona: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458520974937> (dostęp: 26.07.2022)
- Havrdova 2017** Havrdova E, Achiron A, Coyle PK. Efficacy and safety of 2 doses of ponesimod (10 and 20 mg once daily): Interim analysis of a Phase II extension trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200806/eva.havrdova.efficacy.and.safety.of.2.doses.of.ponesimod.2810.and.20.mg.o.d.29.html> (dostęp 22.08.2022 r.).
- Kappos 2021** Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, i in. (2021) Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 78(5):558–567.
- Keenan 2020** Keenan A, Breu V, Le H. (2020) Treatment persistency for patients in a phase 2 long-term extension study of ponesimod. P0177. Presented at MSvirtual 2020 meeting. Dostęp: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458520974937>.
- Keenan 2021a** Keenan A, Jamieson C, Katz E, Zwingers T. (2021) P202.Changes in Fatigue Status on the FSIQ-RMS Symptoms Domain in the Phase 3 OPTIMUM Study. Multiple Sclerosis Journal 27(IS):110–111. Strona: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/13524585211015908> (dostęp: 26.07.2022)
- Keenan 2021b** Keenan A, Turkoz I, Murray R, Ait Tihyaty M. (2021) Assessment of composite disability accumulation of ponesimod relative to teriflunomide in the optimum phase 3 study. European Journal of Neurology 28(Suppl.1):388.
- Olsson 2014** Olsson T, Boster A, Fernández Ó, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, Berkani O, Mueller MS, Sidorenko T, Radue E-W, Melanson M. (2014) Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 85(11):1198–1208.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAN 2018** Rae-Grant A. et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2018, 90.17: 777-788. <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898> (dostęp: 17.08.2022)
- ECTRIM EAN 2018** Montalban X. et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2018, 24.2: 96-120.
- G-Ba 2021** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/706/#english>
<https://www.iqwig.de/en/projects/a21-83.html> (dostęp: 24.08.2022)
- G-Ba 2022** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/768/#english>
<https://www.iqwig.de/en/projects/a21-159.html> (dostęp: 24.08.2022)
- HAS 2021** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284793/fr/ponvory-ponesimod (dostęp: 24.08.2022)
- MSC 2019** Costello K. et al. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the multiple sclerosis coalition, 2019
- MSTCG 2021** Wiendl H et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord 2021; 14: 1–39
- NHS 2019** National Health Service, Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies, 2019 <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-d/d04/> (dostęp: 18.08.2022)
- NICE 2022a** <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220> (dostęp: 18.08.2022)
- NICE 2022b** Ponesimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis Technology appraisal guidance Published: 2 February 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta767 (dostęp: 23.07.2022 r.)
- PTN 2016** Losy J. i in. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016, 12 (2): 80-95

SMC 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ponesimod-ponvory-abb-smc2384/> (dostęp: 24.08.2022)

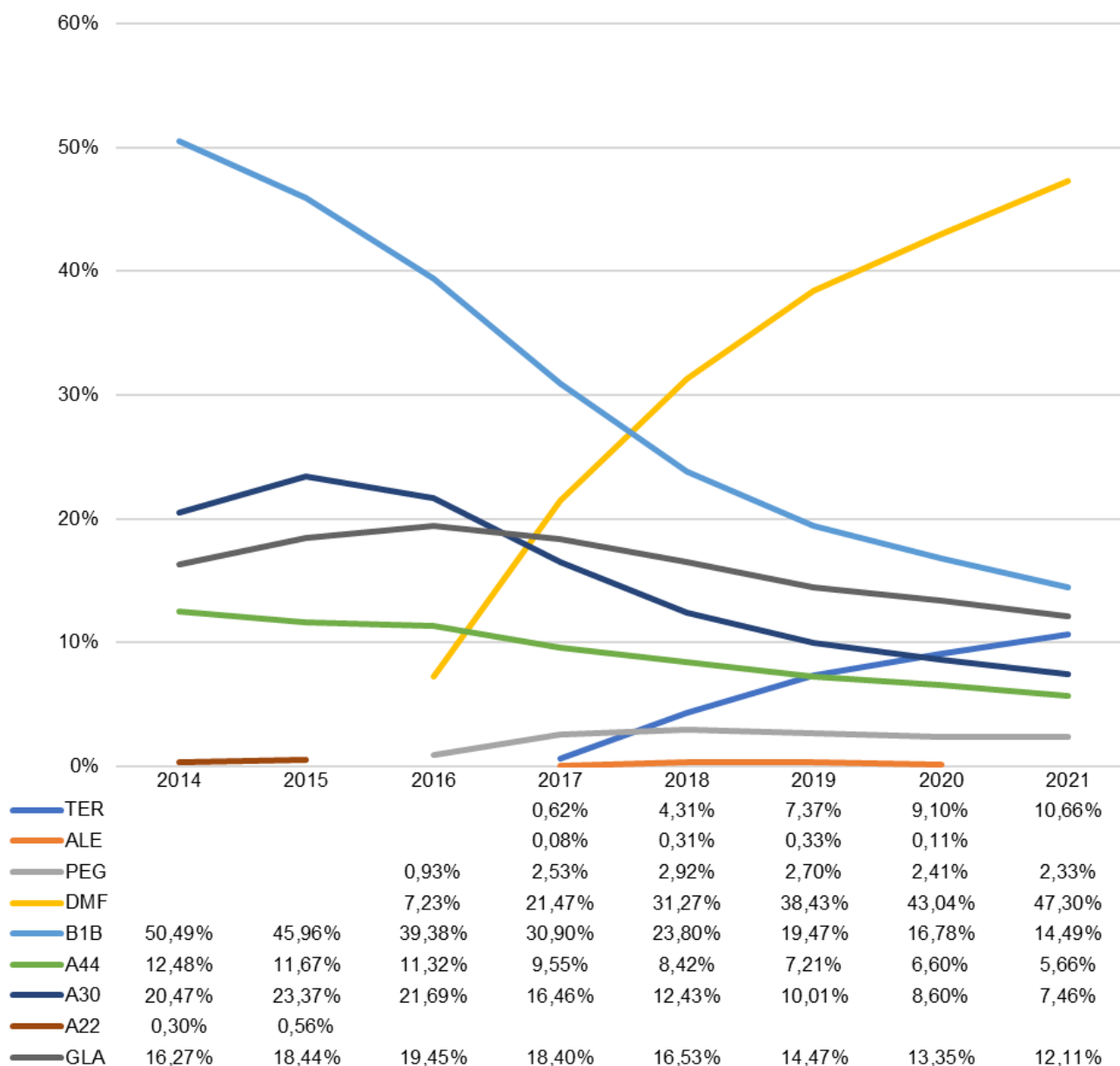
Pozostałe publikacje

- Acaster 2013** Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd A. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Services Research*. 2013;13(1).
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) – wersja 3.0. Warszawa 2016
- AWA OT.4231.20.2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Analiza weryfikacyjna nr: OT.4231.20.2021. Data ukończenia: 2.06.2021 r. (nr BIP 65/2021)
- ChPL Ponvory CRS 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ponvory (22.08.2022 r.)
Jackson JK, Weiss MA, Schwarzenberg AB, Nelson RB, Sutter KM, Sutherland MD. Global Economic Effects of COVID-19. Congressional Research Service Raport R46270. <https://sgp.fas.org/crs/row/R46270.pdf> [dostęp: 05.08.2022 r.]
- Defer 2018** Defer G, de Seze J, Bouee S, Courouve L, Longin J, Payet M et al. Outcomes and treatment management of a French cohort suffering from multiple sclerosis: A retrospective epidemiological study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;25:276-281.
- Dolan 1996** Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: Results from a general population study. *Health Economics*. 1996;5(2):141-154.
- Einarson 2017** Einarson T, Bereza B, Machado M. Comparative effectiveness of interferons in relapsing–remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(3):579-593.
- EPAR Ponvory** https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/ponvory-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (dostęp: 09.08.2022)
- EY 2013** EY. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. Warszawa 2013 <https://www.infarma.pl/raporty/raporty-infarmy/metodyka-pomiaru-kosztow-po%C5%9Brednich-w-polskim-systemie-ochrony-zdrowia/> (dostęp: 01.08.2022 r.)
- Fisk 2005** Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005;76(1):58–63.
- Fogarty 2013** Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(9):1190–1196.
- Gani 2007** Gani R, Nixon R, Hughes S, Jackson C. Estimating the rates of disability progression in people with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics*. 2007;10(2):79-89.
- Giovannoni 2021** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Dangond F, Keller B et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Advances in Therapy*. 2021;38(9):4975-4985.
- Gold 2020** Gold R, Arnold D, Bar-Or A, Fox R, Kappos L, Chen C et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2020;13:175628642091500.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 2010;13(2):289–297.
Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland:EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polish Archives of Internal Medicine* 2010;120(7–8):276–281.
- Harding 2018** Harding, K. et al., A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2018;25:186–191.
- IkarPro** Baza IkarPro <https://ikarpro.pl/pl/#/> (16.12.2021).
- Kappos 2015** Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al Factors influencing long-term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: PRISMS-15 *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2015;86:1202-1207.
- Kobelt 2000** Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredriksson S, Jönsson B. COST-UTILITY ANALYSIS OF INTERFERON BETA-1B IN SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2000;16(03):768-780.
- Lebrun-Frenay 2019** Lebrun-Frenay C, Moulignier A, Pierrot-Deseilligny C, Benrabah R, Moreau T, Lubetzki C et al. Five-year outcome in the copaxone observatory: a nationwide cohort of patients with multiple sclerosis starting treatment with glatiramer acetate in France. *Journal of Neurology*. 2019;266(4):888-901.

- Lemtrada 2018** Analiza ekonomiczna. Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. 2018.
Link: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/135/AW/135_AW_3_OT.4331.22_Lemtrada_RMS_AE_2018.09.20.pdf. (dostęp: 14.07.2022 r.)
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. JHPOR 2012;2:41-7.
- Mauskopf 2016** Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. Journal of Medical Economics. 2016;19(4):432-442.
- Mavenclad 2021** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).
Link: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/AWA/125_AWA_OT.4231.39.2021_Mavenclad_BIP_REOPTR.pdf. (dostęp: 14.07.2022 r.)
- MS Trust** <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss> (dostęp: 12.08.2022)
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Depresja, ISBN: 978-83-944034-9-2, Warszawa 2020
- NICE 2007** Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA). Submission to The National Institute for Health and Clinical Excellence. Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/documents/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2> (dostęp: 14.07.2022 r.).
- Orme 2007** Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. Value in Health. 2007;10(1):54-60.
- Palace 2014** Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. BMJ Open. 2014;4(1):e004073.
- Patzold i Pocklington 1982** Patzold U, Pocklington P. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980 Acta Neurologica Scandinavica. 1982;65(4):248-266.
- Pokorski 1997** Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. J Insur Med 1992;29(2):101-106.
- PTN 2021** Adamczyk-Sowa M, i in. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17(4): 149-64
- Ruutiainen 2016** Ruutiainen J, Viita A, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. Journal of Medical Economics. 2015;19(1):21-33.
- Sadovnick 1992** Sadovnick A, Ebers G, Wilson R, Paty D. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology. 1992;42(5):991-994.
- Scalfari 2010** Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice G, Muraro P, Daumer M et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain. 2010;133(7):1914-1929.
- Selmaj 2017** Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. Multiple Sclerosis Journal. 2017;23(2_suppl):130-142.
- Szmurło 2014** Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Krontorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2014;14(3):451-458.
- Tacfidera 2014** Analiza ekonomiczna. Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. 2014.
Link: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AE_2014.pdf (dostęp: 14.07.2022r.).
- Walczak 2017** Walczak A, i in. Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego. Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13(1):32-35
https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491 (dostęp: 16.08.2022)
- WHO 2022** World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Health topics]. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus> [dostęp: 05.08.2022 r.]
- Zeposia 2021** Analiza ekonomiczna. Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. 2021.
Link: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/AW/57_AW_OT.4231.14.2021_Zeposia_A_E.pdf (dostęp: 14.07.2022 r.)
<https://ptsr.org.pl/postacie-sm> (dostęp: 17.08.2022)
https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/index.html (dostęp: 16.08.2022)

15. Załączniki

Zał. 1. Analiza udziałów technologii dostępnych w programie B.29 na przestrzeni lat 2014-2021 – Opracowanie własne Agencji (Źródło: baza SWIAD prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiazczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiaad/>).



ALE - alemtuzumabum; **CLA** - cladribinum; **DMF** - dimethylis fumaras; **FIN** - fingolimodum; **GLA** - glatirameri acetas; **A22** - interferonum beta 1a a 22 mcg; **A30** - interferonum beta 1a a 30 mcg; **A44** - interferonum beta 1a a 44 mcg; **B1B** - interferonum beta-1b; **NAT** - natalizumabum; **OCR** - ocrelizumabum; **PEG** - peginterferonum beta-1a; **TER** - teriflunomidum

Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)

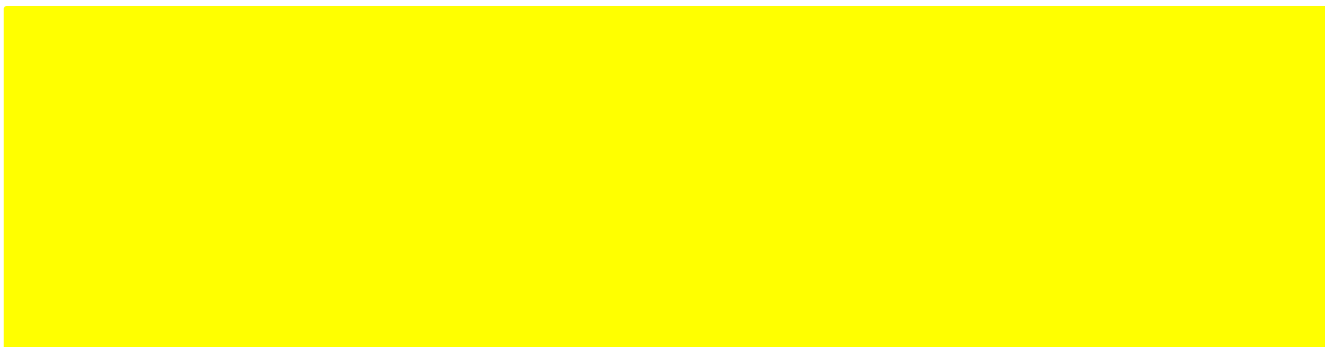
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, teryflunomidem a bo ponesimodem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4 i 5 albo pacjenci spełniający kryterium 6.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozlanego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2) W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozlanego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 3) Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie; 4) Brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta albo octanem glatirameru oraz wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu albo peginterferonem beta-1a albo teryflunomidem oraz wiek powyżej 18 roku życia w przypadku terapii ponesimodem; <ul style="list-style-type: none"> – pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie; 5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych; <ul style="list-style-type: none"> – stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku; 6) Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii: <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia; b) pacjentów uprzednio leczonych interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub ponesimodem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne 	<p>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem oraz ponesimodem należy prowadzić zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> a) funkcje nerek, b) funkcje wątroby, c) funkcje tarczycy; 2) Badanie ogólne moczu; 3) Morfologia krwi z rozmazem; 4) Rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu (Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.); 5) Test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 6) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące; 2) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia (podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego); 3) Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 (z wyjątkiem oceny funkcji tarczycy) wykonywane są: <ol style="list-style-type: none"> a) u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> – przez pierwsze 6 miesięcy leczenia – co 3 miesiące, – następnie minimum co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii z rozmazem, która powinna być wykonywana co 3 miesiące, b) u dzieci i młodzieży: <ul style="list-style-type: none"> – przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc, – następnie co 3 miesiące lub częściej w razie konieczności (do decyzji lekarza leczącego); 4) Pozostałe badania powinny być wykonywane zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych. <p>Badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów

<p>kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu;</p> <p>c) pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego a bo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>2. Zamiana leków interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz ponesimod</p> <p>Dopuszcza się zamianę leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ponesimod) w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych, albo</p> <p>b) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, a bo</p> <p>c) w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) Przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</p> <p>2) Stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);</p> <p>3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <p>4. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji (pkt 1 oraz pkt 2).</p> <p>1) Liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach;</p> <p>2) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>5. Kryteria kontynuacji leczenia w programie</p> <p>Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 i kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt. 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu, po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p>		<p>Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

Zał. 3. Wykresy płaszczyzn kosztów-użyteczności dla wyników pochodzący z PSA oraz krzywe akceptowalności dla poszczególnych komparatorów dla perspektywy NFZ



Rysunek 23. Porównanie PON vs IFNB-1a-IM - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ.



Rysunek 24. Porównanie PON vs IFNB-1a-SC - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ.



Rysunek 25. Porównanie PON vs IFNB-1b-SC. Rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ.



Rysunek 26. Porównanie PON vs GA - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ.



Rysunek 27. Porównanie PON vs DMF - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ.

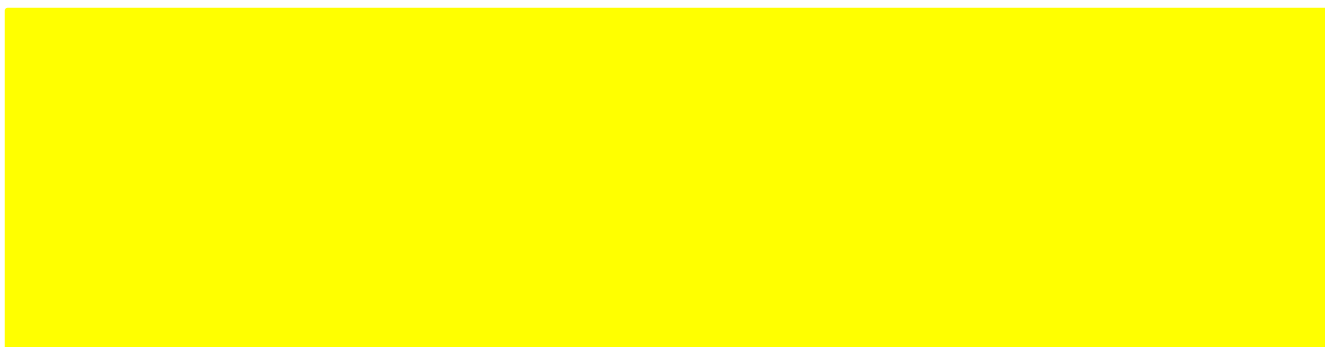


Rysunek 28. Porównanie PON vs peg-IFNB-1a - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ.



Rysunek 29. Porównanie PON vs TERI - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ.

Zał. 4. Wykresy płaszczyzn kosztów-użyteczności dla wyników pochodzący z PSA oraz krzywe akceptowalności dla poszczególnych komparatorów dla perspektywy społecznej.



Rysunek 30. Porównanie PON vs IFNB-1a-IM - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa społeczna.



Rysunek 31. Porównanie PON vs IFNB-1a-SC - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa społeczna



Rysunek 32. Porównanie PON vs IFNB-1b-SC - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa społeczna.



Rysunek 33. Porównanie PON vs GA - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa społeczna.



Rysunek 34. Porównanie PON vs DMF - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa społeczna.



Rysunek 35. Porównanie PON vs peg-IFNB-1a - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa społeczna.



Rysunek 36. Porównanie PON vs TERI - rozrzut wyników PSA i krzywa akceptowalności – perspektywa społeczna.