



## Rekomendacja nr 89/2022

z dnia 12 września 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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 (tabletki (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), GTIN: 05413868120363
- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., GTIN: 05413868120370

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie na proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono badanie z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące stosowanie ponesimodu (PON) względem teryflunomidu (TERI) – OPTIMUM oraz porównanie pośrednie w oparciu o metaanalizę sieciową z pozostałymi komparatorami, tj. interferonem beta 1a podawanym podskórnie (IFNB-1a-SC), interferonem beta 1a podawanym domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferonem beta 1b podawanym podskórnie (IFNB-1b-SC), peginterferonem beta-1a (peg-IFNB -1a), octanem glatirameru (GA), fumaranem dimetylu (DMF).

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na przewagę PON vs TERI w szczególności odnośnie do redukcji rocznego wskaźnika rzutów (*redukcja wyniosła o 30,5%; ReR=0,695 [99% CI: 0,536; 0,902]; p<0,001*); odsetka pacjentów z rzutem choroby (*zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby o 52%, OR=0,48 [95% CI 0,38; 0,61]*). Nie wykazano istotnych statystycznych różnic pomiędzy grupami dla akumulacji niesprawności, jakości życia (kwestionariusz SF-36) i funkcji poznawczych (test SDMT (ang. Symbol Digit Modalities Test)).

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie PON wiąże się ze statystycznie istotną redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do części komparatorów ( ) i jednocześnie nie wykazano różnic istotnych statystycznie

dla porównania PON z wszystkimi komparatorami w zakresie

Analiza bezpieczeństwa w badaniu OPTIMUM wykazała, że stosowanie PON vs TERI wiąże się z istotnie statystycznym wzrostem prawdopodobieństwa: zwiększenia stężenia aminotransferaz (*alaninowej*  $OR = 2,34 [1,65; 3,32]$  i *asparaginianowej*  $OR = 1,86 [1,06; 3,25]$ ), wystąpienia duszności  $OR = 4,48 [1,95; 10,28]$ ). Stosowanie PON vs TERI wiązało się z istotnie statystycznie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia: biegunki ( $OR = 0,44 [0,25; 0,75]$ ) i łysienia ( $OR = 0,23 [0,13; 0,38]$ ). 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.

Przeprowadzenie porównania bezpośredniego było możliwe tylko względem jednego z komparatorów (TERI), natomiast w przypadku wszystkich pozostałych (IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA, DMF) przeprowadzono porównanie pośrednie, co stanowi główne ograniczenie analizy klinicznej.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej dla perspektywy NFZ stosowanie PON jest niż komparatorów, a oszacowany ICUR wyniósł

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej dotyczy w szczególności braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi oraz przyjęte założenia i ograniczenia, w szczególności dotyczące modelowania wyłącznie jednej linii leczenia, określenia ryzyka zgonu pacjentów z SM na podstawie nieaktualnych danych, brak uwzględnienia stopniowej utraty skuteczności leczenia czy założenie wysokości kosztów leczenia części zdarzeń niepożądanych. Na niepewność wnioskowania mają także wpływ przyjęte założenia i ograniczenia, w szczególności dotyczące modelowania wyłącznie jednej linii leczenia, określenia ryzyka zgonu pacjentów z SM na podstawie nieaktualnych danych, braku uwzględnienia stopniowej utraty skuteczności leczenia na rzecz arbitralnej redukcji skuteczności o 25% w latach 2-5 oraz o 50% od roku 6 czy też założenie dot. wysokości kosztów leczenia części zdarzeń niepożądanych na podstawie kosztu świadczeń jednostkowych w przypadku leczenia długoterminowego (np. depresja).

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ponvory,

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi przez Agencję (*aktualizacja kosztów GA, udział komparatorów w scenariuszu istniejącym - aktualne dane NFZ*) objęcie refundacją PON to

a w przypadku ujęcia innego udział PON

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowania populacji oraz kształtowanie się udziałów w rynku analizowanych leków.

Ponadto należy mieć na uwadze, że obecnie toczą się postępowania dla innych leków, które mogą być stosowane w leczeniu RRSM w programie lekowym B.29, co w konsekwencji może wpływać na niepewność wyników analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika w przyszłych latach.

Wnioskowana technologia pojawia się jedynie w jednej na osiem odnalezionych rekomendacji towarzystw naukowych, które mogą być stosowane w leczeniu RRMS.

Opublikowano dotychczas 3 rekomendacje dotyczące stosowania wnioskowanej technologii (HAS, NICE, SMC), oraz 2 dokumenty nie wskazujące rekomendacji (G-Ba 2021 i 2022) dla różnych subpopulacji RRMS. W publikacjach tych głównie zwraca się uwagę na korzyści kliniczne ze stosowania PON u chorych z aktywnym rzutowym SM, równocześnie wskazując na ograniczenie dowodów (NICE 2022) brak lub niewielką dodatkową korzyść w porównaniu do komparatorów (G-BA 2021, G-Ba 2022, HAS 2021).

Prezes Agencji, w ślad za opinią Rady Przejrzystości, mając na uwadze dostępność dodatkowej opcji terapeutycznej i potencjalne korzyści zdrowotne dla wskazanej grupy pacjentów uważa za zasadne rozważenie ewentualnego objęcia refundacją produktu leczniczego Ponvory (ponesimod) w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.29., jeśli zostaną spełnione warunki polegające na

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- 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 (tabletek (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), GTIN: 05413868120363, proponowana cena zbytu netto (CZN):
- Ponvory (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., GTIN: 05413868120370, proponowana CZN:

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

#### Problem zdrowotny

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. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS);
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*, SPMS);
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS);

- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (*ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS*).

SM zazwyczaj diagnozuje się u osób między 20. a 40. r.ż. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Z danych Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008 wynika, że współczynnik chorobowości wynosi około 150 na 100 000 osób, co oznacza, że w Polsce SM występuje u ok 60 tys. osób. Powyższe szacunki potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, *ang. Multiple Sclerosis International Federation*), natomiast według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

Zgodnie z danymi sprawozdawczymi NFZ między styczniem 2014 a grudniem 2021 r. w programie lekowym (PL) B.29 łącznie leczono się 20 669 pacjentów.

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, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla ponesimodu (PON) uznał: interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC), interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC), peginterferon beta 1a (peg-IFNB-1a), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF) oraz teryflunomid (TERI). Mając na względzie wytyczne kliniczne, polską praktyką kliniczną, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Należy zwrócić uwagę, iż aktualnie w ramach programu lekowego B.29. trwają procesy refundacyjne dotyczące innych leków, które mają być stosowane w leczeniu RRMS.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ponesimod (PON) jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu 1 (S1P). PON blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów we krwi obwodowej. Mechanizm, dzięki któremu PON wywiera działanie lecznicze w SM, może polegać na ograniczeniu migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ponvory (ponesimod; PON) jest wskazany do stosowania 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.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Ponvory ma być stosowany w leczeniu RRMS, zatem oceniane wskazanie wpisuje się we wskazanie rejestracyjne.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),*

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono badania bezpośrednio porównujące ponesimod (PON) tylko z jednym z wybranych komparatorów, tj. teryflunomidem (TERI). Dla pozostałych komparatorów: interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC), interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC), peginterferon beta 1a (peg-IFNB-1a), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF) przeprowadzono porównanie pośrednie (metodą sieci powiązań - podejście Bayesowskie).

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

- OPTIMUM (24 publikacje) - wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PON i TERI w populacji pacjentów z remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing multiple sclerosis, RMS). Liczba uczestników badania N=1133 (PON n=567; TERI n 566). Okres obserwacji 2 lata;

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego MTC PON z komparatorami (leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) aktualnie refundowane w programie lekowym B.29), do analizy włączono 50 badań RCT, w tym m.in.: dla poszczególnych komparatorów:

- DMF porównanie z: PLC (APEX Part I; DEFINE; Montalban 2019);
- GA porównanie z: PLC (Boiko 2018; Bornstein 1987; COPOLYMER 1; Eur/Can GA; GALA; GATE); IFNB-1b-S.C. (BEYOND); IFNB-1a-IM (CombiRx); DMF vs PLC (CONFIRM) oraz badanie porównujące różne dawki GA tj. 20 mg vs 40 mg (GLACIER);
- IFNB-1a-IM porównanie z: PLC (BRAVO; Kappos 2011; MSCRG); IFNB-1a-SC vs IFNB 1b (Etemadifar 2006; Mokhber 2015);
- IFNB-1a-SC porównanie z: PLC (IMPROVE; PRISMS); IFNB-1a-IM (EVIDENCE); IFNB-1b-SC (REFORMS);
- IFNB-1b-SC porównanie z: PLC (IFNB-MS); IFNB-1a-IM (INCOMIN);
- Peg-IFNB 1a porównanie z: PLC (ADVANCE);
- TERI porównanie z: PLC (TEMISO; TERMS; TOWER); IFNB-1a-SC (TENERE);

oraz badania dla ocenianej technologii:

- PON porównanie z: PLC (Olsson 2014); TERI (OPTIMUM – opisane w 1 pkt.) (pozostałe informacje są dostępne w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy).

Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających PON w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Szczegółowy opis wszystkich publikacji znajduje się w AKL wnioskodawcy.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono za pomocą narzędzia RoB-2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Według wnioskodawcy badania dla:

- PON - OPTIMUM oraz Olsson 2014 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich analizowanych obszarach;
- komparatorów - ryzyko błędu systematycznego w części badań oceniono jako niejasne w domenach dot.: procesu randomizacji (9/50 badań), ukrycia kodu randomizacji (ok. 1/3 badań), kompletności

danych (10/50). W domenach dot. selektywnego raportowania wyników oraz zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko oceniono jako niskie we wszystkich uwzględnionych badaniach. Szczegóły przedstawiono w AWA i AKL wnioskodawcy.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

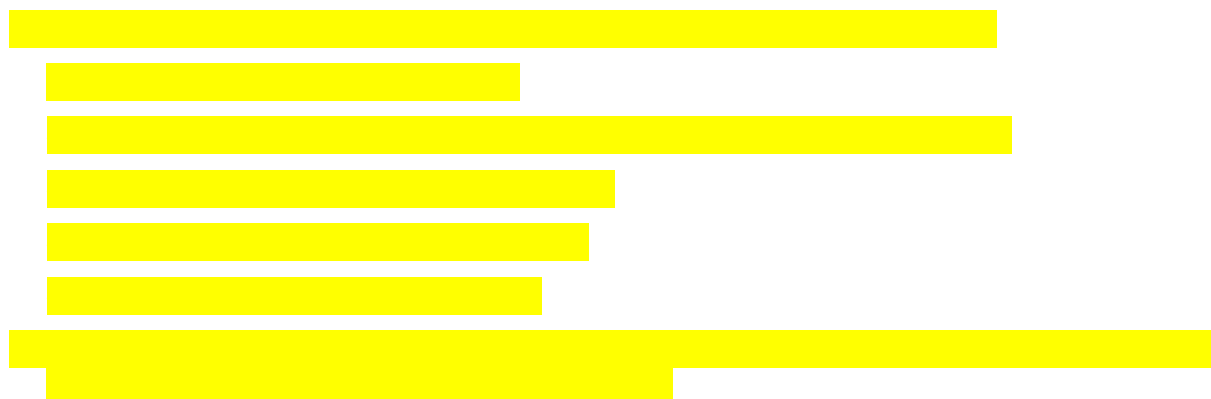
Istotnie statystycznie różnice wykazano dla punktów końcowych:

- Roczny wskaźnik rzutów (ARR) – przewaga PON vs TERI
  - ReR=0,695 [99% CI: 0,536; 0,902]; p<0,001 (publikacja Kappos 2021);
  - ReR=0,695 [95% CI: 0,570, 0,848]; p=0,0003 (raport EMA 2021);
- Odsetek pacjentów z rzutem choroby – przewaga PON vs TERI
  - 43% (242/567) PON vs 61% (344/566) TERI; OR=0,48 [95% CI 0,38; 0,61]; NNT=6 [95% CI 5; 9];
- Ocena w skali EDSS – w grupie PON nie zaobserwowano pogorszenia niesprawności pomiędzy wartością wyjściową a 108 tygodniem leczenia natomiast w grupie TERI odnotowano wzrost wyniku w skali EDSS.
  - średnia różnica (ang. mean difference, MD)= -0,13 [95% CI [-0,22; -0,04]; p=0,0059;
- Zmiany w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) – przewaga PON vs TERI w zakresie
  - Aktywne zmiany Gd+ w obrazie MRI/rok – redukcja średniej liczby o 56%.
    - ReR=0,44 [95% CI 0,36; 0,54], p<0,001;
  - Nowe lub powiększające się zmiany Gd+ w obrazie T1/skan - redukcja o 58%.
    - ReR=0,42 [95% CI 0,31; 0,56], p<0,001;
  - Procentowa zmiana objętości mózgu względem wartości wyjściowej - redukcji objętości mózgu o prawie 1/3.
    - MD=0,34 [95% CI 0,17; 0,50], p<0,001;
- Brak aktywności choroby (ang. no evidence of disease activity, NEDA) – przewaga PON vs TERI w zakresie:
  - NEDA3 (bez trójskładnikowej aktywności choroby, tj. brak rzutu choroby, brak CDA3 i brak nowych lub powiększających się zmian Gd+ w obrazie T2)
    - OR=1,70 [95% CI 1,27; 2,28], p<0,001;
  - NEDA4 (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 ≥0,4% względem wartości wyjściowej)
    - OR=1,85 [95% CI 1,24; 2,76]), p=0,003;
- Ocena zmęczenia za pomocą kwestionariusza FSIQ RMS – odnotowano obniżenie poczucia zmęczenia względem wartości początkowej w grupie PON vs TERI
  - MD=-3,57 [95% CI -5,83; -1,32], p=0,002;
- Ocena funkcjonowania pacjenta – przewaga PON vs TERI w zakresie polepszenia sprawności pacjentów mierzonej skalą MSFC
  - MD=0,059 [95% CI 0,001; 0,117], p=0,047;

Dla punktów końcowych: akumulacja niesprawności, jakość życia i funkcje poznawcze - nie wykazano różnic istotnych statystycznie.



Porównanie pośrednie PON z komparatorami (metaanaliza sieciowa)



Szczegółowe odniesienie do wyników metaanalizy przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

## Bezpieczeństwo

### Porównanie bezpośrednie PON vs TERI (badanie OPTIMUM)

Istotne statystycznie różnice wykazano na:

- niekorzyść PON vs TERI dla punktów końcowych dot.:
  - zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej - OR=2,34 [95% CI 1,65; 3,32]; NNH=9 [95% CI 7; 16];
  - zwiększenia stężenia aminotransferazy asparaginowej - OR=1,86 [95% CI 1,06; 3,25]; NNH=35 [95% CI 18; 318];
  - duszności - OR=4,48 [1,95; 10,28], NNH=24 [95% CI 16; 49];
  - zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania:
    - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych - OR=2,11 [95% CI 1,53; 2,90] w czasie trwania terapii; OR=2,04 [95% CI 1,51; 2,75] 15. dnia po zakończeniu leczenia;
    - zdarzenia płucne - OR=3,18 [95% CI 1,75; 5,77]; najczęściej występujące duszność - OR=4,48 [95% CI 1,95; 10,28];
    - zmiany w tętnie i pracy serca - OR=6,12 [95% CI 1,36; 27,47];
    - napady padaczkowe - OR=8,11 [95% CI 1,01; 65,10];
- korzyść PON vs TERI w przypadku:
  - biegunki - OR=0,44 [95% CI 0,25; 0,75];
  - łysienia - OR=0,23 [95% CI 0,13; 0,38];

W badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PON vs TERI m.in.: w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny oraz z powodu AE, a także zdarzeń niepożądanych ogółem TEAE, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem SAE.

### Porównanie pośrednie PON vs komparatory



Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

#### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z ChPL do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należały: zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ponvory (ponesimod) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).*

URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania PON.



### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących PON z komparatorami innymi niż TERI, co wiązało się z koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego dla większości komparatorów, tj.: DMF, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a oraz GA.

W przypadku badania OPTIMUM bezpośrednio porównującego PON vs TERI na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że nie uwzględniono wyników analizy pacjentów powyżej 55 r.ż., ponieważ do badania włączano osoby w wieku od 18 do 55 lat. Do badania OPTIMUM kwalifikowano pacjentów mających  $\geq 2$  udokumentowane kliniczne rzuty choroby w ciągu ostatnich 24 do 1 miesiąca przed skriningiem lub  $\geq 1$  kliniczny rzut choroby w ciągu 12 do 1 miesiąca przed skriningiem, 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 przypadku badań włączonych do porównania pośredniego PON z komparatorami na niepewność wnioskowania mają wpływ ograniczenia związane z heterogenicznością badań, tj. różnice w średnim wieku włączonych pacjentów (28,1 - 42,4 lat), różne okresy interwencji (od 12 do 144 tygodni), liczba zakwalifikowanych pacjentów (w 5 badaniach zakwalifikowano łącznie  $<100$  pacjentów). Dodatkowo wyniki skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT) w 33 badaniach, a ze zmodyfikowaną analizą mITT w 15 badaniach, polegającą na uwzględnianiu wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, a w 2 badaniach wykorzystano ITT/mITT.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Ponvory (ponesimod; PON) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności (ang. cost effectiveness analysis, CEA), które dostępne są w Analizie Ekonomicznej wnioskodawcy.

W analizie przyjęto:

- komparatory: interferon beta 1a podawany podskórnie (IFNB-1a-SC), interferon beta 1a podawany domięśniowo (IFNB-1a- IM), interferon beta 1b podawany podskórnie (IFNB-1b-SC), peginterferon beta 1a (peg-IFNB-1a), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF) oraz teryflunomid (TERI);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) oraz dodatkowo społeczna;
- horyzont czasowy: 50-letni;
- kategorie kosztowe: koszt leków; koszt podania oraz monitorowania terapii; koszt leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty związane z występowaniem rzutów choroby; koszty niepełnosprawności;
- dyskontowanie: roczna stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii PON w miejsce któregośkolwiek komparatora [redacted] Oszacowany ICUR oraz progowa cena zbytu netto (pCZN) dla porównania POM względem komparatorów wynoszą:

- IFNB-1a-IM – ICUR [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted]  
opak. 28 tabl. PON [redacted]
- IFNB-1a-SC – ICUR [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted]  
opak. 28 tabl. PON [redacted]
- IFNB-1b-SC – ICUR [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted]  
opak. 28 tabl. PON [redacted]
- GA – ICUR [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted]  
[redacted]
- DMF – ICUR [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted]  
opak. 28 tabl. PON [redacted]
- peg-IFNB-1a – ICUR [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted]  
opak. 28 tabl. PON [redacted]
- TERI – ICUR [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted]  
opak. 28 tabl. PON [redacted]

Wyniki dla perspektywy wspólnej były zbliżone.

Zgodnie z wynikami z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem dodatkowych kosztów i konsekwencji związanych ze schorzeniem) we wszystkich porównaniach oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, co nie zachodzi w perspektywie NFZ/wspólnej. Trend wyników otrzymanych w tej perspektywie był zbieżny, tj. wartość oszacowania ICUR była niższa w proporcjonalnym stopniu (lub wykazano dominację PON) względem analizowanych komparatorów.

W analizie wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości – testowano łącznie 20 zestawów alternatywnych wartości. Największe różnice w zakresie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności stwierdzono w przypadku uwzględnienia założenia:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) – przeprowadzona dla perspektywy NFZ (wyniki zbieżne z perspektywą wspólną) [REDACTED] wykazała, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy porównaniu PON z komparatorami wynosi odpowiednio dla: IFNB-1a-IM [REDACTED] IFNB-1a-SC [REDACTED] IFNB-1b-SC [REDACTED] GA [REDACTED] DMF [REDACTED] peg-IFNB-1a [REDACTED] TERI [REDACTED]. Wykazano, że PON ma ok. [REDACTED] szansy na bycie technologią kosztowo-użyteczną w porównaniu z pulą pozostałych komparatorów.

PSA dla perspektywy społecznej [REDACTED] wykazała, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy porównaniu PON z komparatorami wynosi odpowiednio dla: IFNB-1a-IM [REDACTED] IFNB-1a-SC [REDACTED] IFNB-1b-S.C. [REDACTED] GA [REDACTED] DMF [REDACTED] peg-IFNB-1a [REDACTED] TERI [REDACTED]. Wykazano, że PON ma ok. [REDACTED] szansy na bycie technologią kosztowo-użyteczną w porównaniu z pulą pozostałych komparatorów.

#### *Obliczenia własne Agencji*

#### Alternatywne scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Agencja zidentyfikowała niespójność funkcjonowania modelu wnioskodawcy - [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym podjęto próbę rozwiązania problemu i przeprowadzono dodatkowe obliczenia.

Zgodnie z oszacowaniami największy wpływ na ICUR dla porównania PON vs DMF ma [REDACTED] [REDACTED] co jest adekwatne do obserwacji klinicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla pozostałych komparatorów największy wpływ na wyniki miało [REDACTED]

Szczegółowy opis dodatkowej analizy oraz wyniki przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### Zaktualizowane dane kosztowe dla GA

Zweryfikowano dane kosztowe z aktualnymi informacjami dot. ceny technologii będących komparatorami dla PON. Przeanalizowano dane przetargowe oraz najnowszy komunikat DGL. Z uwagi

na istotne różnice w koszcie dla GA przeprowadzono dodatkowe obliczenia. W związku z powyższym dla porównania PON vs GA z perspektywy NFZ – ICUR w wariantach [redacted] pCZN opak. start. PON [redacted] opak. 28 tabl. [redacted]

### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają przede wszystkim z braku porównania bezpośredniego PON ze wszystkimi komparatorami, wyjątek stanowi TERI. Na niepewność wnioskowania mają także wpływ przyjęte założenia i ograniczenia, w szczególności dotyczące modelowania wyłącznie jednej linii leczenia, określenia ryzyka zgonu pacjentów z SM na podstawie nieaktualnych danych, braku uwzględnienia stopniowej utraty skuteczności leczenia na rzecz arbitralnej redukcji skuteczności o 25% w latach 2-5 oraz o 50% od roku 6 czy też założenie dot. wysokości kosztów leczenia części zdarzeń niepożądanych na podstawie kosztu świadczeń jednostkowych w przypadku leczenia długoterminowego (np. depresja). Ponadto warto zwrócić uwagę, że analiza z perspektywy społecznej obciążona jest dodatkowym ryzykiem związanym z wątpliwościami dot. reprezentatywności danych źródłowych oraz podejścia metodycznego. Dane dotyczą ograniczonej populacji (środowisko osób aktywnie zaangażowanych w proces terapeutyczny), a ujęte w analizie koszty pośrednie stanowią tylko część kwot związanych z obciążeniem chorobowym SM.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.).**

*Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizowanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – wnioskodawca uwzględnił bowiem badanie RCT porównujące stosowanie PON vs TERI w populacji docelowej, w którym wykazano wyższość PON nad TERI.

### Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ponvory (ponesimod; PON) w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w programie lekowym B.29.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione kategorie kosztowe: koszt leków i ich podania, koszt monitorowania terapii, koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.
- liczebność populacji w:
  - I roku  
[redacted]  
[redacted];
  - II roku  
[redacted]  
[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ponvory, z perspektywy:

- NFZ [redacted]
- wspólnej [redacted] Wyniki zbliżone do perspektywy NFZ;
- społecznej [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 11 alternatywnych wariantów zakładających zmienność parametrów m.in.: populacyjnych, dotyczących udziału leków, kosztowych.

[redacted]

[redacted]

#### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia uwzględniające aktualną cenę GA i dane dotyczące udziałów komparatorów w scenariuszu istniejącym na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ. Z obliczeń Agencji wynika, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ponvory, z perspektywy NFZ [redacted] a więc wyższy niż w analizie wnioskodawcy.

Przeprowadzono obliczenia uwzględniające inny przyszły udział PON w scenariuszu nowym (7,96% w 1. roku i 9,32% w 2. roku), przy tych założeniach [REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy związana jest w szczególności z ograniczeniami wskazanymi w analizie klinicznej i ekonomicznej. Największa niepewność dotyczy miejsca wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej, a co za tym idzie, potencjalnych przyszłych udziałów oraz liczby pacjentów leczonych (wg danych NFZ w PL B.29 odnotowuje się coroczny wzrost listy pacjentów).

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

#### Uwagi do programu lekowego

Należy mieć na uwadze, że trwają prace nad połączeniem istniejących programów B.29 i B.46 w jeden, spójny program terapeutyczny, który obejmowałby wszystkie terapie dostępne w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Rada Przejrzystości i Prezes Agencji podtrzymują stanowisko w sprawie połączenia programów lekowych dotyczących SM,

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zastosowanie zaproponowanego w ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) przez wnioskodawcę rozwiązania pozwoli w jego ocenie na wygenerowanie [REDAKTOWANE]

#### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

##### Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016, Polska);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania);

- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG 2021, Europa);
- Canadian MS Working Group 2020 (CMSWG, Kanada);
- The Multiple Sclerosis Coalition (MSC 2019, USA);
- National Health Service (NHS 2019, Wielka Brytania);
- The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN 2018, Europa);
- American Academy of Neurology (AAN 2018, USA).

Podsumowując, wszystkie wymienione wytyczne w ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) 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 (ECTRIMS/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.

Do terapii PON odnoszą się jedynie wytyczne MSTCG 2021, wskazując ją jako jeden z leków DMT dopuszczonych do leczenia RMS. Warto zauważyć, że wytyczne przy wyborze optymalnej terapii opisują dwa podejścia: eskalacyjne, do wstępnego leczenia wybiera się terapie o niższej skuteczności o znanym i stosunkowo bezpiecznym profilu ryzyka (fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferony, teryflunomid, azatiopryna); alternatywne, leczenie rozpoczyna się od DMT o wysokiej skuteczności już w momencie diagnozy np. alemtuzumabem, kladrybiną, natalizumabem, okrelizumabem, ofatumumabem lub modulatorami S1P (fingolimod, ozanimod, ponesimod).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 3 agencji HTA, wszystkie pozytywne [francuska HAS 2021 (Haute Autorité de Santé), brytyjska NICE 2022 (The National Institute for Health and Care Excellence) oraz szkocka SMC 2021 (Scottish Medicines Consortium)]. Ponadto odnaleziono 2 dokumenty G-Ba 2021 i 2022 (Gemeinsame Bundesausschuss) dla różnych subpopulacji chorych z RRMS jednak nie wskazano w nich rekomendacji. W ww. dokumentach głównie zwraca się uwagę na korzyści kliniczne ze stosowania PON u chorych z aktywnym rzutowym SM, równocześnie wskazując na ograniczenie dowodów (NICE 2022), brak lub niewielką dodatkową korzyść w porównaniu do komparatorów (G-BA 2021, G-Ba 2022, HAS 2021).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ponvory jest finansowany w

Wnioskodawca podaje, że w

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.06.2022 r. (znak: PLR.4500.3902.2021.17.JWI, PLR.4500.3903.2021.18.JWI) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Ponvory (ponesimod), we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie oceny leku Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie oceny leku Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.30.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ponvory (ponesimod) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)””; Data ukończenia: 1.09.2022 r.