



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie 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 (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,

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” na proponowanych przez wnioskodawcę warunkach.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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 (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,

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem obniżenia proponowanej CZN i/lub przedstawienia instrumentu dzielenia ryzyka, w postaci ceny hurtowej brutto, dla świadczeniodawcy

[redacted] w programie lekowym B.29.

Rada uważa za zasadne połączenie programów B.29 i B.46.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się wieloogniskowym i rozszanym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia komórek nerwowych i postępującej niepełnosprawności. SM skraca długość życia średnio o 6-7 lat, śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i długotrwałym unieruchomieniem.

Populację docelową stanowią pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS), charakteryzującym 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.

Komparatorem dla ponesimodu, który jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu, są wszystkie technologie medyczne dostępne w programie lekowym B.29, tj. IFN beta-1a w dawce 30 µg podawany domięśniowo raz w tyg., IFN beta-1a w dawce 44 µg podawany podskórnie 3 razy w tyg., IFN beta-1b w dawce 250 µg podawany podskórnie co 2 dni, pegylowany IFN beta-1a w dawce 125 µg podawany co 2 tygodnie podskórnie lub domięśniowo, octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie codziennie lub 40 mg podawany podskórnie 3 razy w tygodniu, fumaran dimetylu w dawce 240 mg podawany doustnie dwa razy na dobę oraz teryflunomid w dawce 14 mg podawany doustnie codziennie.

Wytyczne kliniczne europejskie MSTCG 2021 (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group) wskazują ponesimod jako jedną z wielu dostępnych opcji terapeutycznych w RRSM, pozostałe odnalezione wytyczne kliniczne (wydane przed rejestracją leku w 2021 r.) nie zawierają rekomendacji dla stosowania tej technologii.

Rekomendacje refundacyjne NICE 2022b (warunkowo), SMC 2021 (warunkowo), HAS 2021 są pozytywne i zalecają ponesimod w rzutowo-remisyjnym stwardnieniu rozsianym z aktywną chorobą zdefiniowaną przez cechy kliniczne lub obrazowe. Rekomendacje GBA 2021 i GBA 2022 wskazują brak lub niewielką dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu do komparatorów w subpopulacjach odpowiednio: dorosłych pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego z wysoce aktywną chorobą pomimo terapii innymi lekami modyfikującymi oraz dorosłych pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia

rozszianego, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia modyfikującego chorobę lub choroba nie jest nie jest wysoce aktywna, ale byli leczeni wstępnie lekami DMT.

Dowody naukowe

Dowody naukowe pochodzą z badania RCT III fazy OPTIMUM, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) i teriflunomidu (TERI) w okresie obserwacji 108 tygodni oraz badania RCT II fazy Olsson 2014, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu (PON) w różnych dawkach (10 mg, 20 mg, 40 mg) i placebo w okresie obserwacji 24 tygodnie oraz porównania pośredniego w metaanalizie sieciowej porównującej ponesimod z komparatorami finansowanymi w programie.

W bezpośrednim porównaniu (OPTIMUM) wykazano istotną statystycznie przewagę PON nad TERI w odniesieniu do:

- zmniejszenia średniorocznej częstości rzutów ($ReR = 0,695 [0,570, 0,848]$),
- 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 badaniu OPTIMUM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PON i TERI w odniesieniu do wystąpienia akumulacji niesprawności CDA3 (utrwalonej przez 3 miesiące) lub CDA6 (utrwalonej przez 6 miesięcy) mimo odnotowanej, istotnej statystycznie przewagi PON w odniesieniu do wystąpienia jednej ze składowych CDA3.

W badaniu OPTIMUM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PON i TERI w odniesieniu jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 wszystkie domeny łącznie.

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 wykazała w grupie PON w porównaniu z TERI istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia: zwiększenia aktywności aminotransferaz, duszności i istotne statystycznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki, łysienia. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy PON i TERI w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do przerwania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Problem ekonomiczny

koszt terapii ponesimodem jest od wszystkich dostępnych w programie B.29 opcji terapeutycznych, uwzględniając dodatkowy efekt zdrowotny, ICUR, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY) i wynosi dla IFNB-1a-im (), IFNB-1a-sc (), IFNB-1b-sc (), DMF (), TERI (); ICUR ponesimodu pozostaje).

Prognozowany

Główne argumenty decyzji

Ponesimod jest kolejną opcją terapeutyczną w SM. Badanie z aktywnym komparatorem (TERI), [REDAKTOWANE], wykazały zadowalającą efektywność kliniczną, przy braku [REDAKTOWANE]. W dostępnych badaniach nie wykazano istotnych różnic między lekami w zakresie progresji niepełnosprawności i jakości życia. Biorąc pod uwagę powyższe i brak badań bezpośrednio porównujących ponesimod względem innych od TERI opcji terapeutycznych, finansowanych w programie oraz zidentyfikowane ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy i ryzyka stąd wynikające dla płatnika publicznego, zasadnym jest obniżenie proponowanej CZN i/ [REDAKTOWANE].

Uwaga Rady

Utajnienie danych klinicznych, w tym opracowań wtórnych, przez podmiot wnioskujący zmniejsza wiarygodność przedstawionych informacji.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.30.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ponvory (ponesimod) we wskazaniu: »Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)«”. Data ukończenia: 01.09.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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