

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Ponvory 20 mg filmtabletta** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

EÜ100 34. indikációs pont: *Sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszeri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.*

A készítmény hatóanyaga, a L04AA30 ATC-kódú ponezimod, mely jelenleg nem támogatott.

A Ponvory alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Ponvory a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, amikor az aktív betegséget klinikai jellegzetességek vagy képalkotó vizsgálatok jellemzői alapján határozták meg.

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
RRSM-ben szenvedő felnőtt (18-55 év) betegek első vonalbeli kezelése: - ≥ 2 relapszus 24 hónapon belül vagy - 6 hónapon belül ≥ 1 Gd+ lézió az MRI-n ÉS EDSS: 0-5,5	napi 1x 20 mg ponezimod per os	napi 1x 14 mg teriflunomid per os dimetil-fumarát: napi 2x 240 mg per os	évesített relapszus ráta; fáradékonyság; egyedi aktív léziók (T2 és Gd+) éves száma; 12. és 24. héten mért igazolt funkcióromlás halmozódás

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikáció az alacsony/közepes aktivitású relapszáló-remittáló szklerózis multiplex (RRSM) első vonalbeli szisztémás kezelése.

Alacsony/közepes aktivitású RRSM-ben általában a kedvezőbb mellékhatás profilú kezeléseket javasolják az ajánlások kezdő terápiáinak, ilyenek az interferon béta-1a, az interferon béta-1b, a peginterferon béta-1a, a glatiramer-acetát, a teriflunomid és a dimetil-fumarát.

RSM-ben a betegség aktivitásától függetlenül adható, hazánkban nem támogatott további hatóanyagok: az ozanimod hidroklorid (Zeposia), az ofatumumab (Kesimpta) és az

ocrelizumab (Ocrevus), utóbbi két esetben a támogatásba vételi eljárás folyamatban van (AT011/180/2021 és AT011/346/2020). Szintén folyamatban van támogatásba vételi eljárása a dimetil-fumaráthoz hasonló tulajdonságokkal rendelkező diroximel-fumarát hatóanyagú Vumerity készítménynek is (AT011/65/2022).

A TéF kiemeli, hogy a hatóanyagok között terápiás vonalban különbségtételt az alkalmazási előírásokban szereplő megkötéseken túl a hazai és nemzetközi ajánlások nem tesznek, a betegek számára a mellékhatásprofilok és a betegség aktivitása alapján egyedileg szükséges kiválasztani a megfelelő kezelést.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozási eljárásrend szerint az alacsony/közepes aktivitású RISM betegek első vonalas kezelésére az alábbi hatóanyagok és készítmények használhatók: teriflunomid (Aubagio), dimetil fumarát (Tecfidera), glatiramer-acetát (Copaxone/Remurel), interferon béta 1-a (Avonex/Rebif), interferon béta 1-b (Betaferon) és peginterferon béta-1a (Plegridy).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a teriflunomid kezelés az elsődleges komparátor terápia, emellett a Kérelmező bemutatta a ponezimod költséghatékonyságának vizsgálatát a dimetil-fumarát kezeléssel szemben is, mely a Kérelmező elemzése alapján a leggyakrabban alkalmazott hatóanyag a kérelmezett indikációban.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban nem tekinthető teljeskörűnek,

- a kérelmezett indikációban a glatiramer-acetát és az interferonok is releváns komparátornak tekinthetők,
- a készítmény alkalmazási előírása szerinti indikációs körben az összes RISM-ben adható DMT potenciális komparátornak tekinthető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A ponezimod pivotális vizsgálata a fázis 3-as, multicentrikus, kettősvak, 108 hétig tartó, teriflunomid kontroll karral bíró OPTIMUM vizsgálat volt.

A vizsgálatban 18-55 év közötti RISM-ben szenvedő, EDSS 0-5,5 pontszámmal bíró betegeket randomizáltak napi 20 mg ponezimod (n=567) vagy napi 14 mg teriflunomid (n=566) kezelésre. A vizsgálat elsődleges végpontja a relapszusok évesített rátája (ARR – Annualized Relapse Rate) volt a 108. hétig bezárólag. Másodlagos végpontokként értékelték a betegek fáradékonyságát, a rokkantság progressziójának értékelésére a 12 hetes illetve a 24 hetes igazolt funkcióromlás halmozódásig (CDA - Confirmed Disability Accumulation) eltelt időt, továbbá az MRI-vel detektált egyedi aktív léziók (CUAL - Combined Unique Active Lesion) számát.

A ponezimod karon az ARR 0,202-nek [95%CI: 0,173-0,235] adódott, míg a teriflunomid esetében 0,290-nek [95%CI: 0,254-0,331] adódott (ARR RR: 0,695; [95%CI: 0,570-0,848]; $p=0,0003$).

A másodlagos végpontok közül az MRI-vel detektált CUAL-ok évenkénti átlagos száma 1,41 vs. 3,16 volt a ponezimod kar javára (RR: 0,44 [95%CI: 0,364-0,542]; $p<0,0001$). A fáradékonyságot jellemző FSIQ-RSM skála tüneti pontszámai szignifikánsan alacsonyabbak voltak a ponezimod karon (-3,57; $p=0,002$). A rokkantság progresszióját jellemző, az EDSS pontszámok változásán alapuló 12 hetes és 24 hetes CDA értékekben nem volt szignifikáns különbség a vizsgálati karok között.

A kezelés megszakításához vezető TEAE-k gyakoribbak voltak a ponezimod csoportban (8,7% vs. 6,0%).

A TéF számításai szerint átlagosan 11 személyév kezeléssel kerülhető el eggyel több relapszus a ponezimod kezelés mellett, mintha teriflunomiddal kezelnénk a betegeket.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásossági adatok a teriflunomid komparátorral szemben az OPTIMUM klinikai vizsgálatból származnak, melyben az ARR és az MRI-n detektált aktív léziók vonatkozásában a ponezimodnak szuperiornak bizonyult.

A dimetil-fumaráttal szembeni összehasonlításban a relatív hatásossági adatok egy a Kérelmező által bemutatott, nem publikált hálózatos metaanalízisből (NMA – Network Meta-Analysis) származnak.

Az NMA-ban az alábbi hatásossági paraméterek felhasználásával hasonlították össze a DMT-eket: ARR, 3 hónapos és 6 hónapos CDA, a kezelés bármely okból történő megszakításának gyakorisága. Az egészség-gazdaságtani modellben az ARR és a 3 hónapos (12 hetes) CDA értékek, illetve a kezelés megszakítását jellemző adatok kerültek felhasználásra.

- Az ARR vonatkozásában a teljes RSM populációban a monoklonális antitest (ocrelizumab, alemtuzumab és natalizumab) terápiák szuperiornak bizonyultak a ponezimodhoz képest, míg a ponezimod hatásosabbnak bizonyult az interferonokhoz, a glatiramer-acetáthoz, és a teriflunomidhez képest.
- A rokkantság progresszióját jellemző 3 és 6 hónapos CDA értékekben és a kezelés megszakításának gyakoriságában az NMA nem talált különbséget a ponezimod és a többi DMT-k között egyike kezelés előnyére sem.

A TéF kiemeli, hogy a dimetil-fumaráttal szemben a ponezimod szuperioritása nem volt valószínűsíthető egyik vizsgált végponton és egyik alcsoportban sem az NMA eredményei alapján.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az AAN és az EAN/ECTRIMS legfrissebb ajánlásai egyaránt 2018-as keltezésűek, még nem szerepel bennük a ponezimod. A német és svájci klinikusokat tömörítő Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group 2021-es összefoglalója sem állít fel preferencián alapuló rangsort

a DMT-k között. A ponezimodot a nagy potenciálú hatóanyagok közé sorolják több S1P modulátorral (fingolimod, ozanimod) együtt. Előnyként kiemelik a ponezimodnak a fingolimodhoz képest rövidebb eliminációs idejét.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a ponezimod terápia alapesetben teriflunomiddal, illetve dimetil-fumaráttal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 50 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, OPTIMUM vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a ponezimodot, a teriflunomiddal összevető OPTIMUM vizsgálatból, valamint a British Columbia SM adatbázisából, a hasznossági adatok szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a ponezimod terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,25 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a teriflunomid komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon, így a ponezimod terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett terápiához tartozó TEM-hez (0,04) kapcsolt, az egy főre jutó GDP másfélszereseként meghatározott, küszöbérték. A dimetil-fumaráttal szemben a kérelmezett terápia szintén többlet-egészségnyereséget (0,16 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít, így ebben az esetben is a terápia az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon dominánsnak tekinthető. A ponezimod terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a kedvezőbb egészségi állapotban eltöltött idő; a várható megtakarítások forrása pedig döntően a gyógyszer beszerzés költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy finanszírozási adatbázis-elemzésen alapuló szakértői becslést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a ponezimod terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 54, 168, 318, 481 főre tehető (évente rendre 54, 120, 172, 210 terápiát kezdő beteget becsülve).

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az OGYÉI/17183-2/2022 iktatószámú NEAK adatkérés eredményeinek alapján, amennyiben a ponezimod kezelésben nem csak a kérelmezett

indikáció betegei részesülnek, hanem a készítmény alkalmazási előírásának megfelelően a korábban már DMT kezelésben részesült betegek és a magas aktivitású RRSM-ben szenvedő betegek is, akkor a kezeléssel elérhető betegkör maximális mérete többszörösére is növekedhet.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

2. táblázat. Az EÜ 100 34. pont releváns gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Ponvory 20 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Aubagio 14 MG filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
COPAXONE 20 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐBEN	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
COPAXONE 40 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐBEN	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
TECFIDERA 120 MG GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULA	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
TECFIDERA 240 MG GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULA	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A költségvetési hatás elemzésben a Ponvory listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely az többi később XXX Ft-ra emelkedik. A komparátor teriflunomid listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft, míg a dimetil-fumarát esetén ezek értékei XXX Ft és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a ponezimod terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. és 4. évben. A komparátor terápiák költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a készítmény alkalmazási előírása szerinti indikációs kör és **az elemzés populációja tágabb, mint a kérelmezett betegpopuláció**. Ez az eredmények általánosíthatóságát bizonytalansággal terheli.

- a ponezimod EMA indikációs köre RSM-re vonatkozik, mely az RRSB betegek mellett kiterjed a szekunder progresszív formában szenvedő betegekre (RSM=RRSM + SPSM) is, illetve nem tartalmaz szűkítést a betegség aktivitására vonatkozóan és a kezelési vonalat érintően sem.
- A nemzetközi szakirodalom és a külföldi technológia-értékelő testületek álláspontja sem egységes azt illetően, hogy a ponezimod hol helyezkedik el a terápiás palettán, a nagy potenciálú DMT-k között, vagy a közepes/alacsony aktivitású betegségben alkalmazható kezelések között.

A fenti okok miatt a készítmény *alkalmazási előírása szerinti indikációs körben* az alábbi terápiás alternatívák is felmerülnek, mint potenciális komparátorok: natalizumab (Tysabri), fingolimod (Gilenya), alemtuzumab (Lemtrada), kladribin (Mavenclad).

A Kérelmező komparátor-választása a kérelmezett, szűkített indikációs körben sem teljeskörű: a teriflunomid és a dimetil-fumarát mellett a glatiramer-acetát és az interferonok is komparátornak tekinthetők.

A teriflunomidot leszámítva a többi komparátorral szemben csak indirekt összehasonlításból származó relatív hatásossági adatok állnak rendelkezésre.

A rokkantság progresszióját jellemző **CDA végpontokon elszámolt többlet egészségnyereség megalapozottsága kérdéses**, ugyanis a benyújtott NMA egyik DMT-t sem találta szuperiornak vagy inferiornak a ponezimodhoz képest a 3 és 6 hónapos CDA végpontokon. Továbbá az OPTIMUM vizsgálatban sem volt szignifikáns a ponezimod előnye a teriflunomidhoz képest a CDA végpontokon.

Az EMA és az IQWiG is kiemelték, hogy az OPTIMUM vizsgálatban a betegek több, mint 40%-ánál jelentettek valamilyen protokoll deviációt, ami a beteg-által értékelt végpontok eredményeit bizonytalansággal terheli.

A TéF kiemeli, hogy a benyújtott NMA eredményei szerint dimetil-fumaráttal szemben a ponezimod szuperioritása nem volt igazolható egyik vizsgált végponton és egyik alcsoportban sem.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a készítmény alkalmazási előírása szerinti indikációs kör és az elemzés populációja tágabb, mint a kérelmezett betegpopuláció. Ez az eredmények általánosíthatóságát bizonytalansággal terheli.

Szintén jelentős limitáció, hogy annak ellenére, hogy a teriflunomid esetében az ARR-t kivéve, nincs rá bizonyíték, hogy statisztikailag szignifikáns eltérés lenne a kérelmezett és komparátor készítmények hatékonysága tekintetében a Kérelmező végig ezzel számolt elemzésében. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez a feltételezés egy jól

számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, azonban mivel mindkét esetben szigorúan domináns marad a ponezimod, így ennek nincs jelentős hatása az elemzés következtetéseire.

Ezen kívül a Technológia-értékelő Főosztály megvizsgálta, hogy milyen hatása van a költség-hatékonysági arányszámra, az időtáv módosítása, valamint a komparátorokra vonatkozó támogatás-volumenek elképzelhető mértéke.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE a készítményt RRSB-ben befogadásra javasolta, az ár csökkentése mellett. Kiemelték, hogy a ponezimod a teriflunomidhoz képest csökkenti a relapszus-rátát, azonban a rokkantság progressziójára gyakorolt hatása nem ismert. Az egyéb DMT-ekkel szemben csak indirekt összehasonlítás érhető el, mely a költséghatékonysági becsléseket is bizonytalansággal terheli. Mind első, mind másodvonalas kezelésként javasolják, nagyon aktív betegségben szenvedőknek is, emiatt az összes RRSB-ben elérhető kezelést megfelelő komparátornak tekintik.

A HAS befogadásra javasolta RRSB első vonalbeli kezelésére, minden RSB-ben adható hatóanyagot lehetséges komparátornak tekintettek. A készítmény nyújtotta terápiás hasznot jelentős mértékűnek véleményezték (SMR: Important), azonban a ponezimod nyújtotta klinikai többletelőny meglétét nem látták igazoltnak (ASMR: V/absence). Kiemelték, hogy a metaanalízisből a vizsgálatok különbségei miatt formális konklúzió nem vonható le.

Az IQWiG szerint a hatásosság eltér az EDSS >3,5-es vs. az az alatti pontszámmal bíró betegek esetében: az EDSS ≤ 3,5 pontszámú betegek esetében számottevő mértékű klinikai többletelőny valószínűsíthető, viszont a kiindulási EDSS >3,5 pontszámú betegek esetén a klinikai többletelőny nem igazolható. Kiemelték, hogy a vizsgálati populáció tágabb, mint a kérelmezett indikáció, mely az eredmények általánosíthatóságát bizonytalansággal terheli. Az OPTIMUM vizsgálat torzítási kockázatát magasnak értékelték.

Az ír NCPE gyorsított értékelésben nem találta költséghatékonynak, de árcsökkentés után befogadásra javasolták. Az SMC szintén befogadásra javasolta, de az alkalmazási előíráshoz képest szűkített populációban, RRSB betegeken, SPSB-ben nem.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával a klinikai többletelőny megléte valószínűsíthető a teriflunomid komparátorral szemben a klinikailag relevánsnak tekinthető éves relapszus-ráta végponton. Ezt közepes evidencia szintű, az IQWiG értékelése szerint magas torzítási kockázattal bíró vizsgálatból származó klinikai evidenciák támasztják alá.

A dimetil-fumarát komparátorral szemben a klinikai többletelőny megléte nem igazolható sem az ARR sem a 3 hónapos CDA végpontokon. Ezt közepes evidencia szintű, hálózatos metaanalízisből származó evidenciák támasztják alá.

A benyújtott elemzés alapján mind a teriflunomid, illetve a dimetil-fumarát komparátorral szemben a technológia költséghatékony.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a készítmény helye a terápiás palettán nem kiforrott,
- a klinikai vizsgálat populációja tágabb, mint a kérelmezett indikáció, mely (alcsport elemzések hiányában) az eredmények általánosíthatóságát bizonytalansággal terheli;
- nem zárható ki, hogy készítmény nem csak első DMT-ként fog felhasználásra kerülni a hazai terápiás gyakorlatban, illetve nem csak az alacsony/közepes aktivitású betegek esetében, ez a betegszám és a költségvetési hatás becslését is bizonytalansággal terheli;
- a komparátorválasztás nem teljeskörű;
- a teriflunomidot leszámítva a többi komparátorral szemben csak indirekt összehasonlításból származó relatív hatásossági adatok érhetők el;
- a teriflunomidhoz képest a relaszus-rátát a ponezimod kezelés csökkentette, azonban a rokkantság progressziójára való hatásban nem volt előnyösebb.