

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2022 m. _____ d.
 įsakymo Nr. _____ redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Ponvory , 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10 mg ir 20 mg, plėvele dengtos tabletės

Ponezimodas

STV97

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB „Johnson & Johnson”
1.2	Registracijos data	2021 m. gegužės 19 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Ponvory skirtas suaugusių pacientų, kurie serga recidyvuojančiomis išsėtinės sklerozės (RIS) formomis, gydymui, kai aktyvi liga yra nustatoma iš klinikinio vertinimo ar vaizdinių tyrimų. G35
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Ponvory skiriamas kaip pirmos pakopos monoterapija suaugusių pacientų, kurie serga recidyvuojančia remituojančia išėtine skleroze

		gydyti, kai aktyvi liga yra nustatoma iš klinikinio vertinimo ar vaizdinių tyrimų.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas <ul style="list-style-type: none"> tiesioginiame palyginime - teriflunomidas; netiesioginiame palyginime - interferonai (vaistų grupė), glatiramero acetatas ir teriflunomidas 	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas <input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. vasario 2 d.	Ponezimas rekomenduojamas suaugusių pacientų, kurie serga recidyvuojančiomis išsėtinės sklerozės (RIS) formomis, gydymui, kai aktyvi liga yra nustatoma iš klinikinio vertinimo ar vaizdinių tyrimų, tik jeigu šio vaistinio preparato tikimas bus pagal komercinį sutarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. balandžio 28 d.	Nenurodyta	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2021 m. spalio 8 d. <input checked="" type="checkbox"/> Taip* <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. sausio 3 d.	Ponezimas skirtas suaugusių pacientų, kurie serga recidyvuojančiomis išsėtinės sklerozės (RIS) formomis, gydymui, kai aktyvi liga yra nustatoma iš klinikinio vertinimo ar vaizdinių tyrimų.	Pilnas sveikatos technologijos vertinimas nerekomenduojamas. NCPE nerekomenduoja ponezimo (Ponvory) kompensuoti pagal pateiktą kainą. Kompensavimas suteiktas po konfidencialių derybų dėl kainos.*

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė, potencialiai negalią sukelianti centrinės nervų sistemos (CNS) liga. Šiai ligai būdinga autoimuninė etiologija. Manoma, kad autoimuninis uždegimas pažeidžia mielina ir aksoną. Šis pažeidimas vyksta keliais etapais. Pirmasis etapas - T ir B limfocitų migracija į centrinę nervų sistemą, kur T ir B limfocitai išskiria uždegimo mediatorius ir aktyvuoja komplemento sistemą. Dėl to CNS atsiranda lokalus uždegimas, kuris skatina demielinizaciją – antrasis etapas. T limfocitai aktyvina B limfocitus, kurie išskiria antikūnus prieš mielina, dėl ko šis baltymas ir oligodendrocitai yra suardomi – formuojasi IS plokštelės. Paskutinis patogenezės etapas - aksono pažeidimas. Vyksta aksono degeneracija, dėl ko sutrinka nervinio impulso sklaidimas ir atsiranda IS simptomai (E. Kymantaitė, 2021). Dėl nenuspėjamų plokštelių lokalizacijų CNS ši liga vadinama išsėtine skleroze, ji pasireiškia nuo plokštelių išsidėstymo lokalizacijos priklausomais simptomais: galvos svaigimas; kognityvinių funkcijų sutrikimai; vienpusis regos nervo neuritas; nistagmas; dvejinimasis akyse; sensorinė trišakio nervo neuralgija; dizartrijs; galūnių silpnumas; intencinis tremoras; ataksija; šlapinimosi, tuštinimosi ir lytinės funkcijos sutrikimai. Pagal klinikinę eigą išskiriamos šios recidyvuojančios išsėtinės sklerozės formos: izoliuotas klinikinis sindromas (IKS), pirminė progresuojanti IS, recidyvuojanti remituojanti IS bei aktyvi antrinė progresuojanti IS (antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė su atkryčiais).

Lietuvoje patvirtintas pakopinis IS gydymas. Pirmos pakopos vaistiniams preparatams priskiriami IFN-beta1a, IFN-beta1b, pegIFN-beta1a, glatiramero acetatas arba teriflunomidas. Pacientams, kurių liga išlieka aktyvi gali pereiti prie kito pirmos pakopos medikamento (IFN beta, glatiramero acetato, teriflunomido) arba skirti tarpinei pakopai priskiriamą preparatą dimetilfumaratą. Esant itin aktyviai ligai arba sparčiai besivystančiai sunkiai recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei galima pereiti prie antros pakopos vaistinių preparatų – natalizumabo, alemtuzumabo, okrelizumabo ar kladribino.

Ponezimidodas yra sfingozino 1-fosfato (S1P) receptoriaus 1 modulatorius. Ponezimidodas su dideliu afiniškumu prisijungia prie S1P receptoriaus 1, esančio ant limfocitų. Ponezimidodas blokuoja limfocitų gebėjimą išeiti iš limfmazgių, taip sumažindamas limfocitų skaičių periferiniame kraujyje. Mechanizmas, kuriuo ponezimidodas veikia išsėtinę sklerozę, gali apimti limfocitų migracijos į centrinę nervų sistemą sumažinimą.

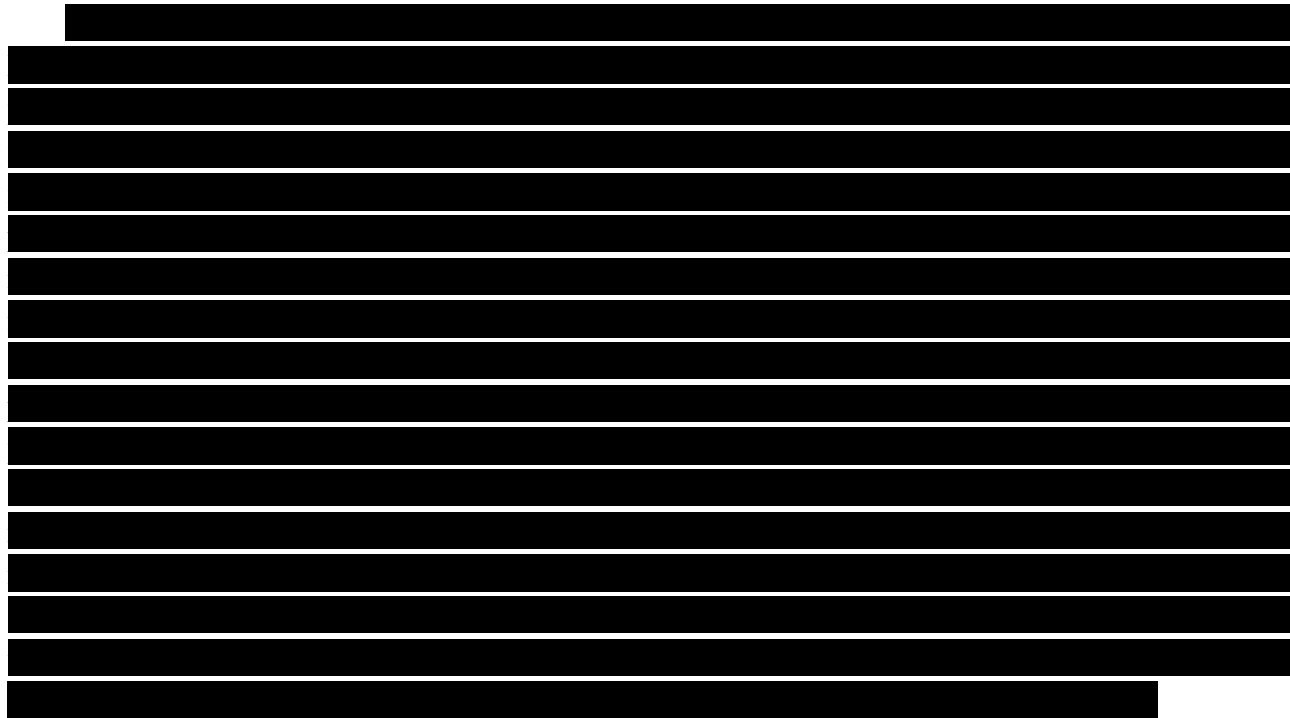
Tiesioginis palyginimas

OPTIMUM tyrime nustatyta, kad gydant pacientus, kuriems nustatyta RRIS, ponezimidodu, metinis atkryčių dažnis buvo reikšmingai mažesnis, lyginant su teriflunomidu ($P < 0,0003$; santykinis atkryčių sumažėjimas – 30,5 proc.). Atkryčių dažnio sumažėjimas buvo patvirtintas vaizdiniais tyrimais: tyrimo pabaigoje ponezimidodo grupėje nustatytas mažesnis naujų kumuliacinių G+T1 židinių skaičius. Tyrime nustatyta, kad ponezimidodas, lyginant su teriflunomidu, 56 proc. sumažina metinį kumuliacinių kombinuotų židinių skaičių ($P < 0,001$). Iš anksto numatyta pogrupio analizė, vertinant tik pacientų su RRIS tyrimo rezultatus, patvirtino analogiškas tendencijas. Vertinant 3 mėnesių neįgalumo progresavimą (PNK), reikšmingo skirtumo tarp palyginamųjų gydymų nebuvo.

Viena iš pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių buvo nuovargio vertinimas pagal FSIQ-RMS klausimyną (sukurtas Pareiškejo). Nuovargio įvertinimas, gydant ponezimidodu, nuo tyrimo pradžios iki pabaigos reikšmingai nepakito, gydant teriflunomidu – tyrimo pabaigoje buvo blogesnis. Nepaisant statistinio reikšmingumo, šis skirtumas nebuvo kliniškai reikšmingas – 5 proc. (pagal EVA ir MVA, ≥ 20 proc. skirtumas laikomas kliniškai reikšmingu).

Ponezimoto saugumo duomenys iš esmės nesiskiria nuo kitų S1P receptorių moduliatorių: vartojant ponezimą, didėja infekcijų, širdies laidumo sutrikimų rizika, didėja kepenų fermentų aktyvumas, gali išsivystyti bronchų konstrikcija, geltonosios dėmės edema, galimas teratogeninis poveikis. Kadangi saugumo duomenys gerai žinomi, jie yra priimtini kaip ir kitiems S1P receptorių modulatoriams.

Netiesioginis palyginimas



Pranašumai

Ponezimoto pranašumas prieš palyginamąjį vaistinį preparatą įrodytas tinkamoje pacientų populiacijoje (pacientams, kuriems nustatyta RRIS) įvertinus pirminę klinikinę baigtį. Pirminės baigties rezultatai nėra atsitiktiniai, nes jie patvirtinti vaizdiniais tyrimais (MRT): ponezimas, lyginant su teriflunomidu, reikšmingai sumažina uždegiminių židinių skaičių smegenyse.

Trūkumai

OPTIMUM klinikiniame tyrime gydymas ponezimu nestabdė neįgalumo progresavimo, vertinant pagal 3 mėnesių PNK – viena iš pagrindinių antrinių baigčių.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų naudingumo analizė ponezimoto kašto naudingumą lyginant su teriflunomidu. Analizėje pateiktas modeliavimo pasirinkimas yra pagrįstas ir tinkamas, o analizė yra išsami, joje remtasi tiesioginiais klinikinio veiksmingumo įrodymais iš OPTIMUM klinikinio tyrimo. Analizėje taikomos pagrįstos prielaidos, pateiktos jų alternatyvos nagrinėjamos scenarijų bei jautrumo analizėse. Vertinant Paraišką Tarnybai nekilo papildomų klausimų dėl ekonominės analizės, taipogi analizėje nėra reikšmingų trūkumų. Tarnyba atliko analizės rezultato perskaičiavimą remiantis naujausia prieinama informacija (atnaujinti ASPP, bei nepageidaujamų reakcijų valdymo kaštai). Taip pat, Tarnybos manymu analizėje turi būti naudojami mirtingumo daugikliai iš Harding et al.,

2018 publikacijos (EDSS būklėms 4-9), o EDSS būklėms 1-3 naudota Pokorski et al., 1997 publikacija. Modelyje buvo pateikta tokia galimybė, todėl galutiniame analizės rezultate naudoti atnaujinti mirtingumo daugikliai EDSS būklėms.

Pareiškėjas su paraiška iš karto pasiūlė nuolaidą vaistiniam preparatui Ponvory. Analizėje nėra vienu scenarijumi, t.y. nei scenarijų analizėje, nei pagrindinio atvejo analizėje, neviršijama kaštų naudingumo vertė, taikant Pareiškėjo pateiktą PGS. Referentinė kaštų naudingumo vertė nustatyta pagal Pareiškėjo pateikto modelio populiacijos duomenis: vidutinis amžius **** metai, ****% moterų bei nediskontuoti dabartinio gydymo sugeneruojami QALYS = ****. Nustatyta 5 BVP referentinė kaštų naudingumo vertė.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	
Papildomi gyvenimo metai (LY)	
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	
ICER už LY	
ICER už QALY	
Referentinė kaštų naudingumo vertė	89035

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika

	<input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
Kaštų naudingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, taikant PGS	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje
<input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, , lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, , lyginant su įprasta klinicine praktika
	<input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.1. rekomenduojama **kompensuoti** vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją, taikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir atitiktis referencinei naudingumo vertei.

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Ponvory skirtas suaugusių pacientų, kurie serga recidyvuojančiomis išsėtinės sklerozės (RIS) formomis, gydymui, kai aktyvi liga yra nustatoma iš klinikinio vertinimo ar vaizdinių tyrimų.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Ponvory skiriamas kaip pirmos pakopos monoterapija suaugusių pacientų, kurie serga recidyvuojančia remituojančia išėtine skleroze gydyti, kai aktyvi liga yra nustatoma iš klinikinio vertinimo ar vaizdinių tyrimų.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.