



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PONESIMODUM

***INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR)
cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice***

Data depunerii dosarului

28.04.2025

Numărul dosarului

28474

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PONESIMODUM

1.2. DC: PONVORY 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg; 20 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L04AA50

1.4 Data eliberării APP: 19 mai 2021

1.5. Deținătorul de APP: LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS, Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: nre, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate	
Concentrație	2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg	20 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie x 14 cpr film – pachet inițiere	Cutie x 28 cpr film – pachet menținere

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 516/03.06.2025

Mărimea ambalajului	Cutie x 14 cpr film – pachet inițiere	Cutie x 28 cpr film – pachet menținere
Concentrație	2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg	20 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	746,57	4010,04
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	746,57	143,22

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Ponvory este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a sclerozei multiple.

Doze

Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie început cu un pachet pentru inițierea tratamentului pe o perioadă de 14 zile. Tratamentul începe cu un comprimat de 2 mg administrat pe cale orală o dată pe zi în ziua 1, doza fiind crescută progresiv pe baza schemei de titrare descrise în Tabelul 1.

Tabelul 1: Schema de titrare a dozei

Ziua de titrare	Doza zilnică
Ziua 1 și Ziua 2	2 mg
Ziua 3 și Ziua 4	3 mg
Ziua 5 și Ziua 6	4 mg
Ziua 7	5 mg
Ziua 8	6 mg
Ziua 9	7 mg
Ziua 10	8 mg
Ziua 11	9 mg
Zilele 12, 13 și 14	10 mg

Dacă titrarea dozei este întreruptă, trebuie urmate instrucțiunile privind omiterea dozelor (vezi și „Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului în timpul titrării dozei sau a perioadei de întreținere”).

Doză de întreținere

După finalizarea titrării dozei (vezi și inițierea tratamentului), doza de întreținere recomandată de Ponvory este un comprimat de 20 mg luat pe cale orală o dată pe zi.

Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului în timpul titrării dozei sau a perioadei de întreținere

- dacă sunt omise mai puțin de 4 doze consecutive, reluați tratamentul cu prima doză omisă.
- dacă sunt omise 4 sau mai multe doze consecutive, reinițiați tratamentul cu ziua 1 (2 mg) din schema de titrare (pachet nou pentru inițierea tratamentului).

Monitorizarea după prima doză, ca și monitorizarea după inițierea tratamentului, este recomandată atunci când sunt omise 4 sau mai multe doze consecutive de ponesimod pe durata titrării sau a perioadelor de întreținere.

Mod de administrare

Ponesimod trebuie administrat oral o dată pe zi. Ponesimod poate fi luat cu sau fără alimente.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice pentru ponesimod nu au inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Ponesimod trebuie prescris cu precauție pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Pe baza studiilor clinice farmacologice, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh clasa A) nu este necesară ajustarea dozei.

Ponvory este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasificarea Child-Pugh clasa B și, respectiv, clasa C).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ponvory la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, MagnaPharm Marketing & Sales România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PONESIMODUM și DC PONVORY 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg; 20 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „Ponvory este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.

Scleroza multiplă – caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Scleroza multiplă (SM) este o boală autoimună a sistemului nervos central (SNC). Mecanismele autoimune implicate atacă teaca de mielină care înconjoară axonii din sistemul nervos central. Acest fenomen are ca rezultat leziuni răspândite la nivelul întregului sistem nervos central, denumite plăci. Aceste leziuni reprezintă locul inflamației, demielinizării și, adesea, al degenerării axonale.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare, având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani.

Epidemiologie

Numărul estimat de persoane cu scleroză multiplă (SM) a crescut la 2,8 milioane în 2013 la nivel mondial (SM International Federation, 2020). În Europa, prevalența mediană este de 133 de cazuri la 100.000, iar cea mai mare prevalență a SM apare în țările cu latitudini mai mari, respectiv Suedia (218 la 100.000), Danemarca (282 la 100.000) și Germania (303 la 100.000). SM este de obicei diagnosticată la începutul vieții adulte, cu o vârstă medie de debut de 32 de ani. SM este de două ori mai frecventă în rândul femeilor decât în rândul bărbaților.

Prezentare clinică

Cele două caracteristici clinice principale ale sclerozei multiple (SM) sunt exacerbările (numite și atacuri sau recăderi) și pierderea cronică, progresivă a funcției neurologice. Recăderile sunt considerate expresia clinică a leziunilor focale acute, inflamatorii și demielinizante ale SNC, care duc la încetinirea sau blocarea conducerii axonale în diverse locuri afectate ale SNC. După faza acută, dizabilitatea permanentă sub formă de sechele clinice reprezintă

o leziune neuro-axonală ireversibilă datorată inflamației focale. În SM, progresia dizabilității neuronale se datorează acumulării de leziuni neuro-axonale fie din cauza inflamației focale, fie din cauza neuroinflamației cronice difuze.

Scleroza multiplă este o boală extrem de eterogenă de la un pacient la altul, atât în ceea ce privește expresia simptomelor, cât și modul de progresie. Diagnosticul sclerozei multiple se bazează pe o combinație de criterii clinice și radiologice (criteriile McDonald's revizuite din 2017).

Evoluția generală și prognosticul sclerozei multiple sunt eterogene și considerate imprevizibile. Cu toate acestea, pot fi definite mai multe forme ale bolii:

- scleroză multiplă recidivant-remisivă (SMRR),
- scleroză multiplă secundar progresivă (SMSP) și
- scleroză multiplă primar progresivă (SMPP).

Scleroza multiplă recidivantă (SMRR) include:

- pacienți care au prezentat un singur eveniment demielinizant cu dovezi de diseminare temporală și spațială la RMN;
- SM recidivant-remisivă (SMRR), caracterizată prin activitate inflamatorie cu episoade demielinizante (recăderi) intercalate cu perioade de remisie;
- SM secundar progresivă (SMSP) cu recăderi, forme progresive de SMRR caracterizate prin progresia continuă a dizabilității ireversibile, la care se adaugă recăderile și exclude scleroză multiplă primar progresivă (SMPP).

SMRR este considerată **activă** atunci când atacurile recurente și/sau apariția de noi leziuni la RMN relevă o activitate inflamatorie susținută. SMRR definită ca **extrem de activă** este definită de către RCP-urile diferitelor medicamente implicate și include următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu o formă extrem de activă a bolii, în ciuda unui tratament complet și bine efectuat cu cel puțin un tratament pentru SM modificador al bolii; sau
- pacienți cu SMRR severă și rapid progresivă, definită prin două sau mai multe atacuri invalidante în decurs de un an, asociate cu una (sau mai multe) leziuni cu contrast cu gadoliniu la RMN-ul cerebral sau o creștere semnificativă a încărcăturii lezionale ponderate T2 în comparație cu un RMN anterior recent.

Managementul terapeutic

În prezent, nu există niciun tratament curativ disponibil pentru scleroza multiplă. Terapiile pentru scleroza multiplă includ tratamentul recăderilor (de exemplu, steroizi), tratamente simptomatice (de exemplu, medicamente pentru terapia oboselii și durerii) și cele care modifică evoluția bolii (terapii de modificare a bolii).

Imediat după diagnosticarea SMRR, se recomandă inițierea rapidă a tratamentului de bază, cu scopul de a reduce frecvența recăderilor și progresia dizabilității pe termen scurt. Pot fi propuse mai multe opțiuni terapeutice ca tratament de primă linie: interferoni beta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), acetat de glatiramer

(COPAXONE), teriflunomidă (AUBAGIO) și fumarat de dimetil (TECFIDERA) și ozanimod (ZEPOSIA) în formele active de SMRR.

În cazurile de SMRR activă, se pot utiliza medicamente anti-CD20 (ocrelizumab (OCREVUS) sau ofatumumab (KESIMPTA)). Alegerea între aceste tratamente trebuie făcută în funcție de profilul de siguranță al medicamentului, metodele de administrare și preferințele pacientului. Dorința pacientelor de a rămâne însărcinate trebuie, de asemenea, luată în considerare, având în vedere contraindicațiile medicamentului.

Când activitatea inflamatorie a bolii, evaluată prin examen clinic (numărul și severitatea puseelor) și criteriile RMN (leziuni T1 Gd+, încărcătura lezională T2 etc.) devine sau rămâne ridicată în ciuda tratamentului de fond de primă linie, se recomandă inițierea unui tratament mai activ.

Următoarele medicamente pot fi utilizate în linia a doua și ulterioare de terapie, în aceste forme extrem de active, în conformitate cu condițiile definite prin autorizația de punere pe piață:

- Fingolimod (GILENYA) și natalizumab (TYSABRI) au autorizație de comercializare limitată la formele foarte active de SMRR; acestea sunt tratamentele de referință în acest stadiu al bolii.
- Alemtuzumab (LEMTRADA) a fost restricționat de CE la formele extrem de active de SMRR, în ciuda tratamentului de primă sau a doua linie.
- Agenții anti-CD-20 ocrelizumab (OCREVUS) sau ofatumumab (KESIMPTA) pot fi, de asemenea, utilizați în SMRR extrem de activă (RR sau SP), dacă nu au fost utilizați ca terapie de primă linie. Cu toate acestea, nu există date solide care să evalueze eficacitatea și siguranța lor ca alternativă la medicamentele de a doua linie sau în cazul eșecului acestor produse.
- Cladribina (MAVENCLAD) este indicată pentru formele extrem de active de SMRR.
- Mitoxantrona (ELSEP – NOVANTRONE și medicamente generice) este un tratament de rezervă care are autorizație de comercializare pentru formele extrem de active de SMRR (RR sau SP) asociate cu dizabilitate cu progresie rapidă atunci când nu există o alternativă terapeutică.

În cazuri rare, când SMRR este severă de la început și progresează rapid, tratamentul cu natalizumab sau fingolimod ca terapie de primă linie poate fi recomandat în conformitate cu autorizațiile de punere pe piață pentru aceste medicamente. Cu toate acestea, utilizarea alemtuzumab sau mitoxantronei ca terapie de primă linie nu trebuie luată în considerare din cauza datelor insuficiente, având în vedere frecvența evenimentelor adverse grave asociate cu aceste medicamente.

Stabilizarea bolii în cadrul unuia dintre aceste tratamente este estimată prin numărul și severitatea puseelor reziduale, precum și prin apariția de noi leziuni la RMN. Nu există date solide care să evalueze beneficiul continuării utilizării acestor imunosupresoare puternice la pacienții stabiliți. Siguranța și eficacitatea lor în prevenirea dizabilității pe termen lung și impactul lor asupra calității vieții rămân de stabilit.

Terapiile rambursate în prezent în România, disponibile pentru tratamentul imunomodulator al sclerozei multiple sunt prezentate succint în protocolul terapeutic de mai jos.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR, aprobat în baza OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, prevede schemele terapeutice de tratament imunomodulator, de mai jos:

„.....

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă intersanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod.

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii (...).

Ponesimod este un derivat de iminotiazolidinonă și este un modulator selectiv, activ pe cale orală, al receptorului 1 al sfincozinei 1-fosfat (S1P1). Se leagă cu afinitate mare de receptorii S1P1 localizați pe limfocite și în alte tipuri de celule, de exemplu cardiomiocite. Ponesimod blochează capacitatea limfocitelor de a ieși din ganglionii limfatici, reducând numărul de limfocite din sângele periferic.

Ponesimod este autorizat pentru tratamentul pacienților adulți cu SMR (scleroză multiplă recidivantă) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice. Este formulat sub formă de comprimate filmate,

administrare orală în doză de 20 mg o dată pe zi, urmând o schemă de creștere treptată a dozei, cu durată de 14 zile, începând cu 2 mg.

Eficacitate și siguranță clinică – Studiul clinic OPTIMUM (8)

Eficacitatea ponesimod a fost evaluată în studiul de Fază 3 OPTIMUM, un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele, de superioritate, controlat activ, efectuat la pacienți cu SM recidivantă (SMR) tratați timp de 108 săptămâni. **Studiul a inclus pacienți cu evoluție recidivantă a SM de la debut (SMRR sau SMPS cu recidive suprapuse) și un scor pe scala stării extinse a dizabilității (Expanded Disability Status Scale, EDSS) de 0 până la 5,5, care avuseseră cel puțin o recidivă în ultimul an sau două recidive în ultimii doi ani sau care avuseseră cel puțin o leziune cu acumulare de gadolinu (Gd+) la IRM cerebral în ultimele 6 luni sau la momentul inițial. Studiul a exclus subiecți cu diagnostic de scleroză multiplă cu evoluție progresivă de la debut (adică scleroză multiplă primar progresivă sau scleroză multiplă progresivă recidivantă).**

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie ponesimod o dată pe zi, fie teriflunomidă 14 mg, începând cu o titrare a dozei timp de 14 zile. Evaluările neurologice au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni, precum și la momentul unei suspiciuni de recidivă. Examinările IRM cerebrale au fost efectuate la momentul inițial și în săptămânile 60 și 108.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost rata anualizată a recidivelor (RAR) de la momentul inițial până la sfârșitul studiului (SS). Secvența ierarhică prespecificată de testare cu ipoteze de rezervă a inclus criteriul final principal de evaluare și următoarele criterii finale secundare de evaluare: subscorul FSIQ-RMS (chestionarul privind simptomele și impactul oboselii în scleroză multiplă recidivantă), numărul cumulat de leziuni active unice combinate [LAUC, definite ca leziuni T1 Gd+ plus leziuni T2 noi sau în curs de lărgire (fără a număra de două ori leziunile)] de la momentul inițial până în săptămâna 108; intervalul de timp până la acumularea confirmată a dizabilității (ACD) la 12 săptămâni de la momentul inițial până la SS și intervalul de timp până la ACD la 24 săptămâni de la momentul inițial până la SS. ACD la 12 săptămâni a fost definită ca o creștere a EDSS de cel puțin 1,5 la subiecții cu scor EDSS 0 la momentul inițial sau o creștere a EDSS de cel puțin 1,0 la subiecții cu scor EDSS între 1,0 și 5,0 la momentul inițial sau o creștere a EDSS de cel puțin 0,5 la subiecții cu scor EDSS $\geq 5,5$ la momentul inițial, creștere confirmată după 12 săptămâni.

În studiul OPTIMUM, 1133 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie ponesimod (N=567), fie teriflunomidă 14 mg (N=566); 86,4% dintre pacienții tratați cu ponesimod și 87,5% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg au finalizat studiul conform protocolului. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între grupurile de tratament. La momentul inițial, vârsta medie a pacienților a fost de 37 de ani (deviație standard 8,74), 97% erau caucazieni și 65% erau femei. **Durata medie a bolii a fost 7,6 ani, numărul mediu al recidivelor din anul anterior a fost 1,3, iar scorul EDSS mediu a fost 2,6; 57% dintre pacienți nu fuseseră**

tratați anterior cu niciun tratament modificador de boală (TMB) pentru SM. La momentul inițial, 40% dintre pacienții tratați cu ponesimod au avut una sau mai multe leziuni T1 Gd+ la IRM cerebral (media 1,9). **Aproximativ 35% dintre pacienți au fost considerați a avea boală foarte activă la momentul inițial.**

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea din studiul OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomidă 14 mg
Criteriu final clinic de evaluare	N = 567	N = 566
Criteriu final principal de evaluare		
Rata anualizată medie a recăderilor ^a	0,202	0,290
Scăderea ratei relative	30,5% (p = 0,0003)* (LÎ 95%: 15,2%, 43,0%)	
Pacienți cu cel puțin o recidivă confirmată	29,3%	39,4%
Criterii finale secundare de evaluare		
Acumulare confirmată a dizabilității (ACD)^b	N = 567	N = 566
Pacienți ^b cu ACD la 12 săptămâni	10,8%	13,2%
Scăderea riscului relativ ^c	17% (p = 0,2939) (LÎ 95%: -18%, 42%)	
Pacienți ^b cu ACD la 24 de săptămâni	8,7%	10,5%
Scăderea riscului relativ ^c	16% (p = 0,3720) (LÎ 95%: -24%, 43%)	
Criterii finale de evaluare IRM		
Număr cumulat de leziuni active unice combinate (LAUC)	N = 539	N = 536
Număr mediu de LAUC pe an ^d	1,41	3,16
Scădere relativă	56% (p < 0,0001)* (LÎ 95%: 45,8%, 63,6%)	

Toate analizele de eficacitate au la bază setul complet de analiză (SCA), care include toți pacienții randomizați. "N" se referă la numărul de pacienți incluși în analiza fiecărui criteriu final de evaluare per grup de tratament.

^a Definită ca recidive confirmate pe an până la sfârșitul studiului {modelul regresiei binomiale negative cu variabile de stratificare [EDSS ≤ 3,5 comparativ cu EDSS > 3,5; TMB cu 2 ani înainte de randomizare (Da/Nu)] și numărul de recidive din anul anterior intrării în studiu (< = 1, > = 2) drept covariabile}

^b Bazat pe intervalul de timp până la primul eveniment de ACD la 12 săptămâni/24 de săptămâni până la sfârșitul studiului (estimări Kaplan-Meier în Săptămâna 108)

^c Definită ca intervalul de timp până la ACD la 12 săptămâni/24 de săptămâni de la momentul inițial până la sfârșitul studiului (modelul Cox stratificat de riscuri proporționale, valoarea p pe baza testului stratificat log rank). Două metode de comparație indirectă planificate în prealabil au demonstrat un efect clinic relevant solid al ponesimod comparativ cu placebo asupra intervalului de timp până la prima ACD la 12 săptămâni, abordarea de tip comparație indirectă ajustată prin corelare (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) a arătat că ponesimod a redus ACD la 12 săptămâni cu 40% comparativ cu placebo [risc relativ: 0,60 (LÎ 95%: 0,34, 1,05)] iar meta-analiza bazată pe modele (Model-Based Meta-Analysis, MBMA) a arătat că ponesimod a redus riscul de ACD la 12 săptămâni cu 39% comparativ cu placebo [risc relativ: 0,61 (LÎ 95%: 0,47, -0,80)].

^d Definit ca leziuni noi T1 Gd+ plus leziuni T2 noi sau în curs de lărgire [fără a număra leziunile de două ori] pe an de la momentul inițial până la Săptămâna 108 [modelul regresiei binomiale negative cu factori de stratificare și leziuni T1 Gd+ (prezente/absente) la momentul inițial drept covariabile]

* Statistic semnificativ conform strategiei predefinite de testare a multiplicității, LÎ: limite de încredere

Criteriul final principal de evaluare: La data analizei datelor, 16 mai 2019, superioritatea ponesimod 20 mg comparativ cu teriflunomidă 14 mg a fost demonstrată prin reducerea ratei anualizate de recidivă (RAR) la săptămâna 108: RAR medie de 0,202 față de 0,290, reprezentând o reducere absolută de 0,088 și o reducere relativă de 30,5% între grupuri (raportul RAR: 0,695; limite de încredere 99% (IC 99%): [0,536, 0,902]; $p = 0,0003$, sub pragul de semnificație predefinit de 0,01).

Criteriile finale secundare de evaluare:

Subscorul FSIQ-RMS (chestionarul privind simptomele și impactul oboselii în scleroză multiplă recidivantă) specific SM, cu șapte puncte, pentru simptomele legate de oboseală, la săptămâna 108, a fost disponibil pentru 70,0% și 66,6% dintre pacienții din grupurile cu ponesimod 20 mg și, respectiv, teriflunomidă 14 mg, iar modificarea de la momentul inițial la săptămâna 108 a fost disponibilă pentru 60,7% și, respectiv, 58,0% dintre pacienți. Superioritatea ponesimod 20 mg față de teriflunomidă 14 mg a fost demonstrată prin modificarea scorului săptămânal FSIQ-RMS pentru simptomele de oboseală între momentul inițial și săptămâna 108, cu un scor de -0,01 pentru grupul cu ponesimod față de 3,56 pentru grupul cu teriflunomidă, o diferență medie de -3,57 puncte [Î 95%: -5,83, -1,32]; $p = 0,0019$ sub pragul de semnificație predefinit de $1/3 \times 0,05 = 0,017$).

OPTIMUM a fost primul studiu clinic care a utilizat o măsură validată a oboselii specifice bolii ca criteriu de evaluare predefinit și care a demonstrat că un tratament modificator al bolii poate stabiliza simptomele oboselii - un element important al calității vieții.

Superioritatea ponesimod 20 mg comparativ cu teriflunomida 14 mg a fost demonstrată prin reducerea numărului de *LUAC-uri* la RMN-ul cerebral între momentul inițial și săptămâna 108, cu o reducere absolută între grupuri de 1,759 și o reducere relativă de 56% (Tabelul 1), cu o medie estimată (leziuni pe an) de 1,405 și, respectiv, 3,164 în fiecare grup.

ACD la 12 săptămâni: o ACD la 12 săptămâni a fost observată la 10,1% și 12,4% dintre subiecții din grupurile cu ponesimod 20 mg și respectiv teriflunomidă 14 mg. Riscul unui eveniment ACD la 12 săptămâni a fost estimat a fi cu 17% mai mic cu ponesimod 20 mg comparativ cu teriflunomidă 14 mg, cu toate acestea, diferența nu a fost considerată a fi semnificativă statistic (rata de risc: 0,83; LC 95%: 0,58, 1,18; $p=0,2939$). Prin urmare, procedura formală de testare a fost oprită. Estimarea Kaplan-Meier (KM) a subiecților cu o ACD de 12 săptămâni la săptămâna 108 a fost mai mică (10,8%) în grupul cu ponesimod 20 mg comparativ cu 13,2% în grupul cu teriflunomidă 14 mg.

Siguranță

Procentul pacienților care au prezentat cel puțin un eveniment advers (EA) a fost similară în ambele grupuri de tratament (88,8% în grupul cu ponesimod față de 88,2% în grupul cu teriflunomidă), cele mai frecvent raportate EA ($\geq 10\%$ dintre pacienți) fiind: o creștere a nivelurilor ALT: 19,5% în grupul cu ponesimod față de 9,4% în grupul cu teriflunomidă; rinofaringită: 19,3% față de 16,8%; cefalee: 11,5% față de 12,5%; o infecție a tractului respirator superior: 10,6% față de 10,4%.

Procentul pacienților care au prezentat cel puțin 1 eveniment advers sever (EAS) în timpul tratamentului a fost similară între cele două grupuri: 8,7% în grupul tratat cu ponesimod față de 8,1% în grupul tratat cu teriflunomidă, principalele EAS raportate în grupul tratat cu ponesimod fiind tulburări ale sistemului nervos (1,6% cu ponesimod față de 1,1% cu teriflunomidă) și infecții și infestări (1,2% cu ponesimod 20 mg față de 0,7% cu teriflunomidă 14 mg).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse de interes special au fost: tulburări hepatobiliare sau anomalii ale enzimelor hepatice: 25,7% în grupul tratat cu ponesimod 20 mg față de 14,5% în grupul tratat cu teriflunomidă 14 mg (timp până la sfârșitul tratamentului +1 zi); hipertensiune arterială: 10,1% față de 9,0%, respectiv (timp până la sfârșitul tratamentului +15 zile); evenimente pulmonare: 8,0% față de 2,7% (timp până la sfârșitul tratamentului +15 zile); cancere de piele: 0,9% față de 0,2%.

PRECIZARE SETS

MagnaPharm Marketing & Sales România SRL a depus la dosar autorizația de desfășurare a studiului clinic OPTIMUM (Nr. EudraCT: 2012-000540-10), Protocol nr. AC-058B301, versiunea 7/05.12.2018 și raportul final, care dovedesc desfășurarea acestui studiu pe teritoriul României.

Titlul studiului: „*Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis*”.

Studiul s-a desfășurat în 4 centre de pe teritoriul României și a înrolat 15 pacienți români, dintre care 10 pacienți în brațul de tratament și 5 în brațul comparator.

Rezultatele de eficacitate și siguranță ale studiului OPTIMUM, care au stat la baza autorizării prin procedură centralizată a indicației evaluate, au fost prezentate mai sus.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Conform avizului adoptat de Comisia de Transparență la data de 21 iulie 2021, ca urmare a evaluării Ponvory pentru indicația de la punctul 1.9, terapiei i s-a acordat:

- un **beneficiu important** în formele active de scleroză multiplă recidivantă-remisivă (SMRR)
- un **beneficiu insuficient** în formele secundar progresive (SMSP).

Luând în considerare:

- demonstrarea într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, a superiorității PONVORY (ponesimod) 20 mg comparativ cu teriflunomidă 14 mg în ceea ce privește reducerea ratei anualizate de recidivă (ARR) la 108 săptămâni (criteriu final principal) cu o reducere relativă de 30,5%. (Raportul ARR: 0,695; ÎI 99%: [0,536, 0,902]; p = 0,0003);

- profilul de siguranță pe termen mediu cunoscut (8 ani) și similar cu alți modulatori S1P,

însă ținând cont de:

- absența demonstrării unei diferențe în criteriul de progresie a dizabilității la 3 luni față de teriflunomidă, considerată un criteriu relevant pentru evaluarea evoluției clinice a pacientului;
- amplexarea efectului modest asupra reducerii simptomelor de oboseală (primul criteriu de evaluare secundar prioritarizat), comparativ cu teriflunomidă, evaluat pe o scală puțin utilizată și în absența unor date robuste privind alte criterii ale calității vieții,

Comisia pentru Transparență consideră că PONVORY (ponesimod) nu aduce un beneficiu adițional (ASMR V), în același mod ca și ZEPOSIA (ozanimod), în strategia de gestionare a formelor active de SMRR.

Locul în strategia terapeutică

PONVORY este un tratament oral de primă linie pentru formele active de SMRR. Superioritatea sa a fost demonstrată față de teriflunomidă 14 mg (AUBAGIO) în ceea ce privește reducerea ratei anualizate de recidivă, fără demonstrarea superiorității în reducerea progresiei dizabilității la 3 luni, într-un studiu care a inclus în principal pacienți cu SMRR. Profilul său de siguranță pe termen mediu (perioadă mediană de urmărire de 8,02 ani) este acceptabil și similar cu profilul cunoscut al altor medicamente din clasa modulatorilor receptorilor S1P.

Nu există date comparative robuste disponibile față de alte terapii disponibile pentru tratamentul SMRR, ceea ce nu permite prioritizarea PONVORY în raport cu aceste medicamente. Prin urmare, alegerea între diferitele tratamente în SMRR trebuie făcută în funcție de profilul de toleranță la medicament, metodele de administrare și preferințele pacientei. De asemenea, trebuie luată în considerare dorința pacientei de a rămâne însărcinată.

Din cauza lipsei de date solide la pacienții cu SM secundar progresivă, PONVORY (ponesimod) nu își are locul în tratamentul formelor secundar progresive de scleroză multiplă.

NICE/SMC

Ghidul **NICE** publicat la data de 2 februarie 2022, recomandă Ponesimod pentru tratamentul sclerozei multiple recidivant-remisive cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice la adulți, numai dacă compania furnizează ponesimod în conformitate cu acordul comercial încheiat.

Decizia NICE s-a bazat pe următoarele argumente:

- Ponesimod este unul dintre tratamentele modificatoare ale bolii pentru scleroza multiplă utilizate în practica clinică de rutină.
- Dovezile din studiile clinice arată că pacienții care utilizează ponesimod au mai puține recidive decât cei care utilizează teriflunomidă. Efectul său asupra progresiei dizabilității nu este clar. Comparațiile cu alte tratamente modificatoare de boală sunt incerte din cauza limitărilor dovezilor clinice.
- Estimările privind raportul cost-eficacitate sunt, de asemenea, incerte, din cauza limitărilor dovezilor clinice și a modului în care beneficiul clinic pe termen lung este considerat pe baza dovezilor pe termen scurt. Cu toate acestea,

ținând cont de această incertitudine, estimările sunt sub ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

Conform Deciziei **SMC 2384/08.10.2021**, Ponesimod este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland, respectiv doar la pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice, care sunt eligibili pentru sau care necesită tratament oral.

IQWIG/G-BA

Obiectivul raportului **IQWIG** finalizat la data de 24.02.2022 (întrebarea de cercetare) l-a constituit evaluarea beneficiului adițional al ponesimod comparativ cu terapia de comparație adecvată la pacienții adulți cu scleroză multiplă recidivantă (SMR) cu boală activă care nu au primit anterior terapie modificatoare de boală, sau la pacienții adulți tratați anterior cu terapie modificatoare de boală a căror boală nu este extrem de activă.

Concluziile raportului de evaluare sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos.

Tabel nr. 3: Ponesimod - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Pacienți adulți cu RMS cu boală activă care nu au primit încă terapie modificatoare a bolii sau pacienți adulți tratați anterior cu terapie modificatoare a bolii a căror boală nu este extrem de activă</i>	<i>IFN-β 1a sau IFN-β 1b sau acetat de glatiramer sau fumarat de dimetil sau teriflunomidă sau ocrelizumab, ținând cont de autorizația de punere pe piață (APP)</i>	• Pacienți cu EDSS ≤ 3,5: Dovezi ale unui beneficiu adițional considerabil • Pacienți cu EDSS > 3,5: Beneficiul adițional nedovedit
<i>a: Este prezentată terapia de comparație adecvată, stabilită de Comitetul Federal Comun (G-BA). În cazurile în care compania poate selecta o terapie de comparație din mai multe alternative posibile, pe baza terapiei de comparație adecvate stabilită de către G-BA, selecția corespunzătoare a companiei este evidențiată cu caractere albine.</i>		

Decizia **G-BA** publicată în data de 30.06.2022, referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu ponesimod în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMR) cu boală activă care nu au primit anterior terapie modificatoare de boală, sau la pacienții adulți tratați anterior cu terapie modificatoare de boală a căror boală nu este extrem de activă, este după cum urmează:

a) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMR) care nu au primit încă terapie modificatoare a bolii sau adulți tratați anterior cu terapie modificatoare a bolii, a căror boală nu este extrem de activă; scor EDSS ≤ 3,5)

ACT: Interferon beta-1a sau interferon beta-1b sau acetat de glatiramer sau dimetil fumarat sau teriflunomidă sau ocrelizumab, ținând cont de APP.

Amplarea și probabilitatea beneficiului adițional al ponesimod comparativ cu ACT: **indiciul unui beneficiu adițional minor**.

b) Pacienți adulți cu scleroză multiplă recidivant-remisivă (SMR) care nu au primit încă terapie modificatoare a bolii sau adulți tratați anterior cu terapie modificatoare a bolii, a căror boală nu este extrem de activă (scor EDSS > 3,5)

ACT: Interferon beta-1a sau interferon beta-1b sau acetat de glatiramer sau dimetil fumarat sau teriflunomidă sau ocrelizumab, ținând cont de APP.

Amplarea și probabilitatea beneficiului adițional al ponesimod comparativ cu ACT: **nu există dovezi ale unui beneficiu adițional.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

MagnaPharm Marketing & Sales România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul PONVORY (Ponesimod), pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în **23 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. **În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată**”.

Calculul costurilor terapiei, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Cap.I, pct.23:

„NOTĂ:

1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât

și genericile pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asocieră cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Solicitantul a propus ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei medicamentul cu DC Kesimpta 20 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (DCI OFATUMUMABUM), compensat în Listă în baza unui **contract cost-volum**, conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR amintit anterior și care corespunde definiției comparatorului în acord cu prevederile OMS nr.861/2014 actualizat, prezentată mai sus.

Extras din Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR:

„.....

OFATUMUMAB

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin **contractare de tip cost-volum prin CNAS**.

Indicația terapeutică:

Tratamentul cu ofatumumab este indicat pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

Criterii de includere în tratament:

- pacienți adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

Criterii de excludere:

- Scor EDSS ≥ 7

- Prezența oricăreia dintre contraindicațiile prezentate în secțiunea IV.

Tratament

Doze: Doza recomandată de ofatumumab este de 20 mg, administrată prin injectare subcutanată, după cum urmează: doză inițială în săptămânile 0, 1 și 2, urmată de doză de întreținere lunară, începând cu săptămâna 4 (Tabel 1).

Tabel 1. Modul de administrare al injecției cu ofatumumab

Momentul administrării	Doză
Săptămâna 0 (prima zi a tratamentului)	20 mg
Săptămâna 1	20 mg
Săptămâna 2	20 mg
Săptămâna 3	Nu se administrează nicio injecție
Săptămâna 4	20 mg
Ulterior, în fiecare lună	20 mg

Mod de administrare: Injectare subcutanată. Locurile obișnuite pentru administrarea injecțiilor subcutanate sunt abdomenul, coapsele și partea superioară a brațului. Se recomandă evitarea tegumentelor cu cicatrici, nevi pigmentari, sau cu alte tipuri de

leziuni. Prima administrare a tratamentului cu ofatumumab trebuie realizată sub îndrumarea și monitorizarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Perioada de tratament: Ofatumumab este destinat tratamentului pe termen lung.(...)”

Calculul costurilor terapiei cu Kesimpta 20 mg

Schema de administrare recomandată pentru Kesimpta este: doză inițială în săptămânile 0, 1 și 2, urmată de doză de întreținere lunară, începând cu săptămâna 4.

An 1: inițiere 3 fl + menținere 13 fl = 16 fl.

An 2+3: 2 x menținere 13 fl = 26 fl.

Costuri 3 ani: 42 fl x 5653,46 lei = 237.445,32 lei

Calculul costurilor terapiei cu Ponvory

Inițiere: pachet inițiere 14 zile: 746,57 lei

Menținere: doza recomandată pentru tratamentul de menținere este de 20 mg pe zi.

An 1: inițiere 14 zile x 746,57 lei + menținere 20 mg x 351 zile x 143,22 lei = 51.016,79 lei

An 2+3: 2 x 365 x 143,22 = 104.550,60 lei

Costuri 3 ani: 155.567,39 lei.

Tabel nr. 4: Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/UT (lei)	Cost terapie 3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
Ofatumumabum	Kesimpta 20 mg sol inj în stilou inj preumplut	Cutie x 1 stilou inj preumplut	5653,46	237.445,32	-
Ponesimodum	Ponvory 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg cpr fim	Cutie x 14 cpr film: pachet inițiere	746,57	155.567,39	- 34, 48
Ponesimodum	Ponvory 20 mg cpr film	Cutie x 28 cpr film: pachet menținere	143,22		

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

În concluzie, Ponvory generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, respectiv un **impact bugetar negativ**.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45*
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	100

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZII

- Scleroza multiplă este o afecțiune neurologică cronică gravă, progresivă și invalidantă, ce implică prezența inflamației selective și cronice și demielinizarea sistemului nervos central. Manifestările sunt multiple: tulburări motorii și senzoriale, deficite senzoriale, vezico-sfincteriene, sexuale, tulburări cognitive și de dispoziție. Acestea pot reduce considerabil autonomia pacientului și pot afecta calitatea vieții acestuia. Severitatea bolii este foarte variabilă, de la forme ușor invalidante până la forme care duc la dizabilități severe în decurs de câțiva ani.

- Studiul OPTIMUM a demonstrat un impact suplimentar al ponesimod față de teriflunomidă doar asupra morbidității în ceea ce privește reducerea ratei anualizate de recidivă, dar fără un impact demonstrat asupra ameliorării confirmate a dizabilității la 3 luni și a unui impact asupra calității vieții care rămâne de confirmat în ceea ce privește ameliorarea simptomelor de oboseală, deși semnificativ statistic la o scară discutabilă și cu o dimensiune modestă a efectului și în absența unor date robuste privind alte criterii ale calității vieții.

- Lipsa datelor comparative robuste cu alte terapii rambursate disponibile pentru tratamentul SMRR face dificilă prioritizarea Ponvory în raport cu aceste medicamente. Prin urmare, alegerea între diferitele tratamente pentru SMRR trebuie făcută pe baza profilului de siguranță al medicamentului, a metodelor de administrare și a preferințelor pacientului.
- Ponvory este o terapie destinată prevenirii exacerbărilor pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMR) cu boală activă care nu au primit anterior terapie modificatoare de boală, sau la pacienții adulți tratați anterior cu terapie modificatoare de boală a căror boală nu este extrem de activă.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare și având în vedere faptul că comparatorul ales de către solicitant este compensat în baza unui contract cost-volum, **medicamentul supus evaluării, PONVORY, poate beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată** (definiția comparatorului de mai sus).

În concluzie, medicamentul cu DCI PONESIMODUM și DC PONVORY 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg; 20 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Ponvory este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice*”, întrunește criteriile de ***includere condiționată*** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P4: Programul național de boli neurologice Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI PONESIMODUM și DC PONVORY 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg; 20 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Ponvory este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR) cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP PONVORY: *Ponvory, INN-ponesimod*
2. EPAR PONVORY: *Ponvory, INN-ponesimod*
3. AVIS HAS: 1
4. NICE GUIDANCE: *Ponesimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis*
5. SMC ADVICE: *06 March 2002*
6. Raport IQWiG: *A21-159 - Ponesimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0*
7. Decizie G-BA: *Beschluss*
8. Oral Ponesimod Versus Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (OPTIMUM):
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02425644>

Raport finalizat in data de: 22.07.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu