



## Rekomendacja nr 73/2021

z dnia 14 czerwca 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności klinicznej, w ramach której przedstawiono trzy badania kliniczne z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące stosowanie ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) względem interferonu beta-1a (INFb-1a). Dla pozostałych dwóch komparatorów, tj. fumaranu dimetylu (FD) oraz teryflunomidu (TER), przedstawiono wyniki porównań pośrednich. Choć roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) był istotnie statystycznie niższy względem komparatorów, to jednocześnie nie zaobserwowano zmniejszenia progresji niepełnosprawności ocenianej po 6 miesiącach (CDP 6m). Oznacza to, że niepełnosprawność przy stosowaniu OZA postępowała nie wolniej niż w przypadku stosowania INFb-1a, TER lub FD. Przeprowadzona dla porównania OZA względem INFb-1a ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza MSQoL-54 po 104 tyg. obserwacji nie wykazała istotnej statystycznie zmiany w zakresie zdrowia fizycznego ani zdrowia psychicznego. Profil bezpieczeństwa OZA był zbliżony do komparatorów.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie OZA w miejsce INFb-1a, TER lub FD

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto wynosi



Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje

Wnioskowana technologia pojawia się jedynie w dwóch z ośmiu odnalezionych rekomendacji towarzystw naukowych, które mogą być stosowane w leczeniu RRMS. Należy jednak zwrócić uwagę, iż pozostałe rekomendacje powstały przed rejestracją leku Zeposia w 2020 roku.

Biorąc pod uwagę brak długoterminowych różnic w stosowaniu ocenianej technologii względem komparatorów w odniesieniu do postępowania niesprawności oraz dostępność pięciu aktywnych komparatorów, finansowanie ww. terapii nie wydaje się uzasadnione na proponowanych warunkach.

Natomiast w związku z opinią Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych pod warunkiem, że finansowanie ocenianej technologii będzie nie będzie wiązało się z dodatkowym wpływem na budżet płatnika względem dotychczas planowanych wydatków.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220, proponowana cena zbytu netto
- Zeposia (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237, proponowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej.

### **Problem zdrowotny**

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*, lub SM, łac. *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępowaniem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia. Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (CIS, ang. *clinically isolated syndrome*) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Do oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS wykorzystuje się najczęściej Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke'ego (EDSS). Ocena obejmuje 8 podskal opisujących sprawność układów funkcjonalnych: mózdkowego, pnia mózgu, piramidalnego, czuciowego, wzrokowego, umysłowego, jelit i pęcherza moczowego oraz zmiany neurologiczne związane z stwardnieniem rozsianym. Punkty otrzymane z podskal są przeliczane na wynik końcowy EDSS, stanowiący od 0 (prawidłowy wynik badania) do 10 (zgon spowodowany MS).

Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna. Pseudorzut to pogorszenie stanu neurologicznego związane z gorączką, infekcją, stresem lub innymi czynnikami – nie wymaga leczenia kortykosteroidami.

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) – najczęściej występująca postać MS (ok. 85% populacji chorych). Charakteryzuje się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. *classical active lesion*) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (SPMS, ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*) – najczęściej rozwija się u pacjentów ze stwierdzonym RRMS. Początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego pogarszania się stanu klinicznego, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania choroby;
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*) – charakteryzujące się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym;
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (PRMS, ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych.

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat. Pacjenci z RRMS stanowią w przybliżeniu 85% wszystkich chorych na MS, zachorowalność w Polsce na RRMS wynosi więc około 38 250 przypadków.

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia. Wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, w leczeniu pacjentów z postacią rzutową stwardnienia rozsianego, ze środków publicznych

finansowane są terapie: interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a oraz teryflunomidem.

Zgodnie z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, aktualnie najczęściej stosowanymi technologiami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu są interferon beta, fumaran dimetylu i teryflunomid. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej informacje, wybór komparatorów uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ozanimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. *sphingosine 1-phosphate*), który wybiórczo łączy się z podtypami 1 i 5 receptora fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod powoduje zatrzymanie limfocytów w tkankach limfatycznych. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie jest znany. U ludzi ozanimod jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów. U ludzi około 94% całkowitej ekspozycji na czynny lek krążący w organizmie stanowi ozanimod (6%) oraz dwa główne metabolity CC112273 (73%) i CC1084037 (15%).

Do obrotu w Unii Europejskiej poza opakowaniami wskazanymi we wniosku dopuszczone jest również opakowanie produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w postaci kapsułek twardych o mocy 0,92 mg, zawierające 98 kapsułek, nr pozwolenia EMA: EU/1/20/1442/003.

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

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

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono trzy badania kliniczne z randomizacją:

- SUNBEAM (Comi 2019) – badanie RCT III fazy, w którym porównywano OZA z interferonem beta-1a (INFb-1a);
- RADIANCE B (Cohen 2019b) – badanie RCT III fazy, w którym porównywano OZA z INFb-1a;
- RADIANCE A (Cohen 2019a) – badanie RCT II fazy, w którym porównywano terapię OZA w różnych dawkach (0,46 mg/d i 0,92 mg/d) oraz placebo; po 24 mies. rozpoczęła się druga część badania – zaślepione 2-letnie rozszerzenie badania: uczestnicy pierwotnie przydzieleni losowo do grup OZA kontynuowali przydzieloną im dawkę, a chorzy, którym pierwotnie podawano PLC, losowo przydzielono do grupy otrzymującej OZA 0,46 mg lub 0,92 mg.

Do analizy włączono także 3 przeglądy systematyczne:

- Sun 2020, do którego włączano badania RCT dotyczące chorych z RRMS i porównujące OZA z PLC lub innymi zatwierdzonymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby (DMT);
- Derfuss 2020, dotyczący stosowania doustnych immunomodulatorów w leczeniu MS, w tym OZA;

- Tencer 2019 (abstrakt konferencyjny), w którym oceniano względną skuteczność i bezpieczeństwo OZA względem innych DMT.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami (tj. fumaranem dimetylu (FD) i teryflunomidem (TER)), w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównań pośrednich OZA vs FD i OZA vs TER pochodzące z analizy MAIC.

#### *Skuteczność*

##### Porównanie bezpośrednio ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) z interferonem beta-1a (INFb-1a)

##### *Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)*

Zarówno w badaniu SUNBEAM i RADIANCE B wykazano istotnie statystycznie mniejszą wartość ARR w grupach stosujących OZA w porównaniu z grupami otrzymującymi INFb-1a: w badaniu SUNBEAM RR 0,52 (w 56,9 tyg. okresie obserwacji), a w badaniu RADIANCE B: RR 0,62 (w 104 tyg. okresie obserwacji). W badaniu SUNBEAM redukcja ARR w porównaniu z INFb-1a po 56,9 tyg. terapii wynosiła ok. 48%, natomiast w badaniu RADIANCE B redukcja ARR po 24 mies. leczenia wynosiła ok. 38%.

Analizy przeprowadzone w podgrupach, w podziale uwzględniającym region pochodzenia, liczbę rzutów w poprzednim roku, brak lub obecność ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd na początku badania oraz wynik EDSS na początku badania, w obu badaniach wykazały przewagę OZA nad INFb-1a. Jedynie w badaniu SUNBEAM, w podgrupie z EDSS na początku badania >3,5 różnica w ARR dla porównania OZA vs INFb-1a nie wykazała istotności statystycznej.

##### *Potwierdzona progresja niesprawności (CDP)*

Wyniki odnoszące się do progresji niesprawności potwierdzonej po 3 i po 6 miesiącach (CDP 3m, CDP 6m) dla porównania OZA vs INFb-1a nie uzyskały istotności statystycznej w żadnym z badań (SUNBEAM i RADIANCE B).

##### *Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych*

Ocena odsetka chorych bez ognisk demielinizacyjnych w badaniach SUNBEAM (56,9 tyg. okres obserwacji) i RADIANCE B (104 tyg. obserwacji) nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą OZA a grupą INF beta-1a w przypadku nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

W obu badaniach wykazano, iż w grupie OZA brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd stwierdzono u większego odsetka pacjentów niż w grupie komparatora. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

##### *Ocena stanu sprawności – zmiana wyniku w punktacji MSFC*

Stan sprawności pacjentów oceniany był za pomocą złożonej skali stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC, ang. *multiple sclerosis functional composite*).

W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) ocena zmian w kwestionariuszu MSFC nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (OZA vs INFb-1a).

Również ocena zmian w kwestionariuszu MSFC uwzględniająca ocenę ostrości wzroku w niskim kontraście (ang. *low-contrast visual acuity*) w żadnym z włączonych badań (SUNBEAM i RADIANCE B) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy OZA a INFb-1a.

##### *Ocena funkcji poznawczych – zmiana punktacji w skali SDMT*

Funkcje poznawcze oceniano za pomocą testu modalności symboli SDMT (ang. *Symbol Digit Modalities Test*, Test Symbol-Cyfra). W badaniu SUNBEAM w 56,9 tyg. okresie obserwacji w grupie OZA średnia zmiana punktacji wyniosła 0,073, zaś w grupie INFb-1a -0,029. Różnica była istotna statystycznie ( $p = 0,0024$ ). Brak danych na temat przekroczenia przez zaobserwowane różnice wartości MCID.

### *Jakość życia*

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MSQoL-54 (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*). Wyższy wynik MSQoL-54 wskazuje na lepszą jakość życia chorych i skuteczniejsze leczenie. Nie jest znana wartość MCID dla różnicy wyników MSQoL-54, w tym dla oceny zdrowia fizycznego i psychicznego.

Dla oceny zdrowia fizycznego za pomocą kwestionariusza MSQoL-54 po 56,9 tyg. obserwacji (badanie SUNBEAM) w grupie OZA zaobserwowano średnią zmianę 1,925, zaś w grupie INFb-1a 0,046. Różnica wyniosła 1,642 i była istotna statystycznie ( $p = 0,0364$ ). Brak danych na temat przekroczenia przez różnicę wartości MCID. Po 104 tyg. obserwacji (badanie RADIANCE B) średnia zmiana w OZA wyniosła 0,209, zaś w grupie INFb-1a  $-1,526$ . Różnica nie była istotna statystycznie.

Zaobserwowane w 56,9 i 104 tyg. różnice oceny zdrowia psychicznego w grupie OZA względem INFb-1a nie były istotne statystycznie.

### Porównanie pośrednie ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) z fumaranem dimetylu (FD)

Skuteczność ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) względem fumaranu dimetylu (FD) została oceniona na podstawie porównania MAIC obejmującego badania: SUNBEAM, RADIANCE B, CONFIRM oraz DEFINE.

### *Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)*

Na podstawie oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy MAIC, [REDAKTOWANE], w grupie OZA stwierdzono mniejszy roczny wskaźnik rzutów choroby niż w grupie FD, a różnica była istotna statystycznie.

### *Częstość rzutów w trakcie trwania terapii*

Również różnica między OZA a FD w ocenie częstości rzutów choroby w trakcie trwania leczenia, [REDAKTOWANE], była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

### *Progresja choroby*

Oszacowania dla porównania OZA vs FD, przedstawione w analizie MAIC w postaci hazardu względnego wykazały, iż stosowanie OZA w 56,9 tyg. okresie obserwacji wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem progresji niesprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (CDP 3m). Natomiast w dłuższym okresie obserwacji ( $\geq 96$  tyg.) różnice pomiędzy interwencjami (OZA vs FD) nie osiągnęły istotności statystycznej. Częstość występowania CDP 6m, w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 96$  tyg., u pacjentów stosujących przyjmujących OZA nie różni się istotnie statystycznie od częstości występowania CDP 6m u pacjentów stosujących FD.

### Porównanie pośrednie ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) z teryflunomidem (TER)

Skuteczność OZA względem TER została oceniona na podstawie porównań pośrednich MAIC wykorzystujących wyniki badań: SUNBEAM, RADIANCE B, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, OPTIMUM, TEMSO, TENERE oraz TOWER.

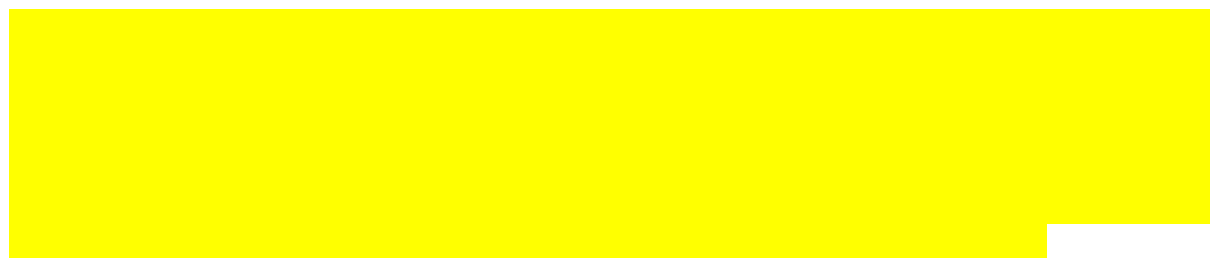
### *Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)*

[REDAKTOWANE]

### *Częstość rzutów w trakcie trwania terapii*

[REDAKTOWANE]

## Progresja choroby



## Bezpieczeństwo

### Porównanie bezpośrednie ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) z interferonem beta-1a (INFb-1a)

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B nie zareportowano wystąpienia żadnego zgonu podczas okresów obserwacji (wynoszących odpowiednio 56,9 tyg. i 104 tyg.).

W obu badaniach (SUNBEAM, RADIANCE B) zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów stosujących terapię OZA 0,92 mg niż przyjmujących INF beta-1a (odpowiednio: SUNBEAM: OR=0,48, RD=-0,16, NNT=6; RADIANCE B: OR=0,61, RD=-0,08, NNT=13). Również AEs o ciężkim (ang. *severe AE*) nasileniu raportowano rzadziej w grupie OZA 0,92 mg niż z grupie INF beta-1a, jednakże różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Najczęściej występującymi AEs (u >10% pacjentów w którejkolwiek grupie) były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (RADIANCE B: OZA 16% vs INFb-1a 11%, różnica istotna statystycznie, NNH=20), ból głowy (różnica nieistotna statystycznie) oraz objawy grypopochodne (SUNBEAM: OZA 4% vs INFb-1a 51%, różnica istotna statystycznie, NNT=2; RADIANCE B: OZA 6% vs INFb-1a 49%, różnica istotna statystycznie, NNT=2). Ponadto, w grupie OZA istotnie statystycznie częściej niż w grupie INFb-1a raportowano wirusowe zakażenie dróg oddechowych (SUNBEAM: OZA 3% vs INFb-1a 1%, NNH=33), nadciśnienie ortostatyczne (SUNBEAM: OZA 2% vs INFb-1a 0,2%, NNH=50), podwyższone stężenie GGT (SUNBEAM: OZA 3% vs INFb-1a 0,4%, NNH=33; RADIANCE B: OZA 6% vs INFb-1a 2%, NNH=25) oraz zwiększenie masy ciała (RADIANCE B: OZA 1% vs INFb-1a 0%, NNH=100).

### Porównanie pośrednie ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) z fumaranem dimetylu (FD)



### Porównanie pośrednie ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA) z teryflunomidem (TER)



### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ozanimodu w dawce 0,92 mg (OZA): faza przedłużona badania RADIANCE A

Podczas 2-letniego okresu obserwacji nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z leczeniem. U 3,5% pacjentów zaobserwowano działania niepożądane, a AEs u 75,6%. W trakcie terapii OZA 0,92 mg zareportowano u 7,3% pacjentów ciężkie AEs, a u 0,8% ciężkie AEs doprowadziły do przerwania leczenia.

### Długookresowa ocena bezpieczeństwa w dawce 0,92 mg (OZA): badanie DAYBREAK

W badaniu DAYBREAK nie pojawiły się żadne nowe zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa w przypadku długotrwałego stosowania ozanimodu w porównaniu do badań RADIANCE A, SUNBEAM, RADIANCE B.

W trakcie badania DAYBREAK stwierdzono 4 zgony, 2 z nich nie były związane z leczeniem (wypadek komunikacyjny, zatorowość płucna po operacji złamania kończyny dolnej), a pozostałe 2 uznano za prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem (przerzutowy rak trzustki, glejak wielopostaciowy).

W populacji ogólnej badania u 5,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Zdarzenia niepożądane zareportowano u 82% pacjentów. AEs o ciężkim nasileniu (ang. *severe treatment-emergent adverse events*) wystąpiły u 6%, a ciężkie AEs u 9,5%. Terapię OZA w badaniu DAYBREAK z powodu AEs przerwało ogółem 2% pacjentów.

W populacji, która we wcześniejszych badaniach (SUNBEAM, RADIANCE B) stosowała OZA, działania niepożądane wystąpiły u 3% pacjentów, a AEs u 67%. AEs o ciężkim nasileniu stwierdzono u 2,5%, natomiast u 2,6% zareportowano wystąpienie ciężkich AEs. Z powodu AEs terapię OZA przerwało 3% pacjentów wcześniej stosujących OZA.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, FDA i EMA

Na stronach URPL i FDA nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, jakie powinny zostać uwzględnione. Natomiast na stronie EMA odnaleziono projekt dokumentu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii z 8.03.2021 r., w którym odniesiono się do protokołów PASS (badania dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ang. *post-authorisation safety studies*). W dokumencie tym odwołano się do protokołu badania RPC-1063-MS-004: międzynarodowego długoterminowego badania nieinterwencyjnego po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (badanie ORION), dotyczącego bezpieczeństwa ozanimodu w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wskazano, iż końcowy raport z tego badania (CSR, ang. *clinical study report*) spodziewany jest w grudniu 2031 r.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów: fumaranem dimetylu i teryflunomidem.

Część wyników porównania pośredniego OZA vs FD wykonanego metodą MAIC była dostępna wyłącznie w postaci niepublikowanych danych udostępnionych przez wnioskodawcę, tj. pełnego raportu analizy MAIC. Natomiast wyniki porównania pośredniego OZA vs TER wykonanego metodą MAIC zostały zaczerpnięte z abstraktów konferencyjnych oraz niepublikowanych danych.

Nie odnaleziono badań pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej ozanimodu.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**





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

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.

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

Dla porównania OZA z INFb-1a, FD i TER przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Przyjęto dożywni horyzont czasowy (50 lat). Analizy zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie podstawowej wnioskodawca wskazuje, że stosowanie OZA w miejsce INF/TER/FD

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz wielokierunkową. W analizie jednokierunkowej

W analizie wielokierunkowej

### *Ograniczenia*

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność OZA względem dwóch komparatorów (FD i TER), a w związku z tym, koniecznością przeprowadzenia porównań pośrednich.

Brak badań długookresowych dla OZA wiąże się z ograniczeniem ich wiarygodności AE wnioskodawcy.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.);**

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

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanych badań SUNBEAM oraz RADIANCE B, w których wykazano przewagę stosowania wnioskowanej technologii (OZA) nad komparatorem (INF), nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym – okres od września 2021 roku do sierpnia 2023 roku. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ), zaś perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) została uznana za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego. W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika

publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS). W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Wielkość populacji stosującej technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że [redacted]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

#### **Uwagi do programu lekowego**

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych: polskie (PTN) z 2016 r., międzynarodowe (Up To Date) z 2021 r., europejskie (ECTRIMS/EAN) z 2018 r., brytyjskie z 2019 r. (NHS), 2018 r. (NICE) i 2015 r. (ABN), amerykańskie z 2018 r. (AAN) oraz hiszpańskie (SSN) z 2016 r.

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne zalecają w ramach I linii leczenia interferony beta, octan glatirameru, teryflunomid oraz fumaran dimetylu. Leki te stosowane są w mniej aktywnej postaci RRMS. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku tolerancji na leczenie lub odpowiedzi na leczenie istnieje możliwość zmiany leku DMT na inny z grupy leków pierwszego wyboru. Jeżeli u pacjenta stan niepełnosprawności pogarsza się, rośnie częstość rzutów choroby i/lub stwierdza się za pomocą MRI nowe zmiany w mózgu, należy przejść na terapię drugiego wyboru.

Jedynie w najnowszych wytycznych (Up To Date 2021) odniesiono się do stosowania ozanimodu – wymieniono go jako jeden z doustnych DMT, który może być stosowany w leczeniu RRMS. W pozostałych wytycznych nie wspomina się o możliwości leczenia ozanimodem, należy jednak zwrócić uwagę, iż powstały one przed rejestracją leku Zeposia, która miała miejsce w 2020 roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Zeposia (ozanimod) (w postaci kapsułek twardych: á 0,23 mg + 0,46 mg oraz á 0,92 mg) jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich tych krajach finansowanie leku Zeposia nie zostało ograniczone. W żadnym kraju nie zastosowano instrumentów podziału ryzyka.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25 marca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1727.2020.10.PB, PLR.4500.1728.2020.10.PB, data wpływu do AOTMiT: 25.03.2021), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

*Z upoważnienia Prezesa*

p.o. DYREKTORA BIURA

PREZESA

*Kamila Malinowska*

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
2. Raport nr OT.4231.14.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35) Analiza weryfikacyjna”.