



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, jedynie pod warunkiem takiego poprawienia RSS lub obniżenia kosztów leczenia, aby wpływ na całkowite wydatki budżetowe na realizację przedmiotowego programu był neutralny.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: rejestracja ozanimodu dotyczy pacjentów z aktywną chorobą, definiowaną jako co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego 1 roku lub co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatnich 2 lat i wystąpienie co najmniej jednego nowego ogniska Gd+ w ciągu ostatniego roku” – w związku z tym zapis w kryteriach włączenia ozanimodu powinien być odpowiednio zmieniony, aby odpowiadał tym kryteriom: obecny zapis „

” należy zmienić na: „wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją lub wystąpienie 1 rzutu klinicznego w okresie 2 lat przed kwalifikacją i co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 1 roku przed kwalifikacją”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do nieodwracalnego



uszkodzenia komórek nerwowych, co z kolei prowadzi do głębokiej niesprawności.

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Pacjenci z RRMS stanowią w przybliżeniu 85% wszystkich chorych na MS. Wniosek dotyczy finansowania leku ozanimod w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” u pacjentów z aktywną postacią choroby.

Dowody naukowe

Podstawowe dowody naukowe pochodzą z badań RCT III fazy, w których porównywano ozanimod (OZA) z interferonem beta-1a (IFN beta-1a) (SUNBEAM, Comi 2019 oraz RADIANCE B, Cohen 2019b) oraz badania II fazy, RADIANCE A (Cohen 2019a), w którym porównywano 2-letnią terapię ozanimodem w różnych dawkach (0,46 mg/d i 0,92 mg/d) oraz placebo, po której następowała, również zaślepią, przedłużona faza badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali aktywne leczenie.

W bezpośrednim porównaniu OZA i IFN beta-1a (SUNBEAM i RADIANCE B) wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko rzutu choroby (ARR) u pacjentów stosujących OZA 0,92 mg w porównaniu z otrzymującymi INF beta-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). Analiza podgrup w większości analizowanych przypadków potwierdziła przewagę OZA 0,92 mg nad INF beta-1a.

Podobnie w obu badaniach zaobserwowano przewagę OZA w kontekście liczby nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2 zależnych (odpowiednio: SUNBEAM: RR=0,52; RADIANCE B: RR=0,58). W analizie podgrup, w obu badaniach, wykazano istotną statystycznie przewagę OZA 0,92 mg nad INF beta-1a dla większości porównań. Niemniej dla podgrup pacjentów z regionów innych niż Europa Wschodnia (badanie SUNBEAM i RADIANCE B) oraz w podgrupie pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS>3,5 (badanie SUNBEAM) różnice między OZA 0,92 mg a INF beta-1a nie były istotne statystycznie. Analiza dotycząca ryzyka pojawiania się nowych, wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego, ognisk demielinizacyjnych dała podobne wyniki. Ponadto, w obu badaniach wykazano istotnie mniejszą redukcję objętości mózgu, istoty szarej mózgu oraz wzgórza względem wartości początkowych w grupach stosujących OZA niż w grupach otrzymujących INF beta-1a.

Analiza odnosząca się do progresji niesprawności potwierdzonej po 3 miesiącach (CDP 3m) i po 6 miesiącach (CDP 6m) dla porównania OZA 0,92 mg vs INF beta-1a nie wykazała istotnych różnic między grupami.

W obu badaniach (SUNBEAM i RADIANCE B) ocena zmian w kwestionariuszu MSFC nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (OZA 0,92 mg vs INF beta-1a). Natomiast w badaniu SUNBEAM, w 56,9 tyg. okresie obserwacji, wykazano istotną statystycznie różnicę między grupą OZA 0,92 mg a grupą INF beta-1a na korzyść grupy badanej w zakresie poprawy punktacji w skali SDMT.

Porównanie pośrednie OZA z fumaranem dimetylu (FD) wykazało istotnie niższy wskaźnik rzutów choroby, [REDACTED]. Ponadto, stosowanie OZA, w rocznym okresie obserwacji wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem utrwalonej progresji niesprawności (potwierdzonej po 3 miesiącach - CDP-3M), [REDACTED].

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie OZA wiąże się z nieco lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do INF beta-1a, fumaranu dimetylu i [REDACTED]. W badaniach SUNBEAM i RADIANCE B, zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej u pacjentów stosujących terapię OZA niż przyjmujących INF beta-1a. Niemniej odsetek pacjentów, który przerwał terapię ze względu na działania niepożądane był niemal identyczny w obu leczonych grupach (około 3% pacjentów leczonych OZA i 4% pacjentów otrzymujących INF beta-1a). Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był bardzo zbliżony. Analizy pośrednie wykazały, że stosowanie OZA wiąże się [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu z fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem ([REDACTED]). Porównania w perspektywie długoterminowej dały zbliżone wyniki (RADIANCE A, DAYBREAK).

Problem ekonomiczny

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ porównała OZA z INF beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m., fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o. oraz teryflunomidem w dawce 14 mg/d, p.o.

Zgodnie z oszacowaniami w wariancie z RSS, [REDACTED]

Według oszacowań, objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Przeprowadzona analiza

wrażliwości nie zmieniała wniosku.

Rekomendacja refundacyjna SMC 2021 jest warunkowo pozytywna, podkreśla się w niej dobrą poprawę wskaźnika nawrotów podczas terapii ozanimodem w porównaniu do komparatorów. W brytyjskiej agencji NICE trwają prace dotyczące oceny ozanimodu (wstępna informacja jest negatywna, wskazuje się w niej niejasny efekt OZA na postęp niesprawności).

Główne argumenty decyzji

Ozanimod stanowi kolejny lek do stosowania w SM. Badania z aktywnym komparatorem (IFN) wykazały zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów choroby, jak również ryzyka pojawienia się nowych ognisk demielinizacyjnych. Porównania pośrednie z innymi lekami (TERI oraz FD) wykazują na zadowalającą efektywność leku.

Niemniej należy zauważyć, że pomimo wyraźnego wpływu na ryzyko rzutów, w badaniach porównujących bezpośrednio IFN oraz OZA, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekami w zakresie progresji niesprawności. W związku z powyższym, refundacja ozanimodu i włączenie go do programu leczenia stwardnienia rozsianego może mieć miejsce jedynie w przypadku takiego obniżenia jego ceny, aby wpływ na całkowite wydatki budżetowe był neutralny.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.14.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35)”, data ukończenia: 2 czerwca 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.