



## Rekomendacja nr 120/2022

z dnia 9 grudnia 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Zeposia, Ozanimod, Kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7, kaps., GTIN: 07640133688220;
- Zeposia, Ozanimod, Kapsułki twarde, 0,92 mg, 28, kaps., GTIN: 07640133688237

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” pod warunkiem [REDACTED]

#### Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzony przegląd systematyczny nie dostarcza dowodów w postaci badań klinicznych bezpośrednio porównujących ozanimod (OZA) z substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym (PL) B.55. W związku z tym wykorzystano [REDACTED] [REDACTED] będący metaanalizą sieciową (NMA, ang. network meta-analysis). Wyniki wykazujące różnice istotne statystycznie uzyskano [REDACTED]

[redacted] Ponadto należy zwrócić uwagę, na ograniczenia związane z [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w obu perspektywach (NFZ i wspólnej) stosowanie OZA [redacted]

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia. Po zaktualizowaniu danych kosztowych potwierdzono redukcję rzeczywistego kosztu stosowania tofacytynibu i ustekinumabu, w mniejszym stopniu wedolizumabu – w przypadku tej ostatniej substancji należy wskazać na dodatkową niepewność związaną z refundacją leku w postaci podskórnej, która sumarycznie może być tańsza względem ujętej w analizie technologii dożylniej, wpływając dodatkowo na efektywność kosztową ocenianej substancji. Aktualizacja danych kosztowych, [redacted], wpływa na wzrost niepewności opłacalności ocenianej technologii [redacted]

Ponadto, niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń analizy klinicznej, tj. braku bezpośredniego porównania OZA z komparatorami. Na przedstawione wyniki w znacznym stopniu wpływają założenia dotyczące [redacted]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji [redacted]

[redacted] Ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

W odnalezionych wytycznych brak jest informacji dotyczących stosowania OZA w WZJG.

Zidentyfikowano 3 pozytywne warunkowo rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania OZA w leczeniu WZJG [australijską PBAC 2022, angielską NICE 2022, szkocką SMC 2021; Szkocja] oraz 1 negatywną (francuską HAS 2021). We wszystkich pozytywnych rekomendacjach warunek dotyczył zastosowania OZA po terapii konwencjonalnej i/lub lekach biologicznych. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na nieustalone pozycjonowanie OZA w strategii leczenia WZJG wynikające z braku danych klinicznych oceniających wartość terapeutyczną OZA w porównaniu do innych leków oraz niewielki efekt terapeutyczny w porównaniu z PLC.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że istnieje grupa limitowa 1256.0, Ozanimod dlatego też nieuzasadnione wydaje się tworzenie nowej.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### **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., GTIN: 07640133688220, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]
- Zeposia, Ozanimod, Kapsułki twarde, 0,92 mg, 28, kaps., GTIN: 07640133688237, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [REDACTED]

### **Problem zdrowotny**

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51)* jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube.

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne.

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. W Polsce według autorów publikacji Zagórowicz 2022, liczebność pacjentów z WZJG w 2020 roku wyniosła 73 235. Chorobowość wyniosła 191,4 chorych /100 000 osób i była wyższa u mężczyzn (201,4 chorych/100 000 osób) niż u kobiet (182,0 chorych/100 000 osób). Z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że w 2019 r. współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*, lata życia skorygowane niesprawnością) obliczony dla populacji kobiet i mężczyzn w Polsce dla nieswoistych zapaleń jelit wyniósł 3,47%.

U chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą powrócić. Istnieje też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby zagraża życiu.

W przewlekłym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla ozanimodu (OZA) uznał: infliksymab (INF); wedolizumab (WED); tofacytynib (TOF); ustekinumab (UST).

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ozanimod (OZA) jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. sphingosine 1-phosphate, S1P), który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 fosforanu sfingozyny 1. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów z WZJG, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i do jelita.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) ozanimod jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami programu lekowego (PL) i wskazaniem rejestracyjnym.

### **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.*

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. W związku z tym wykorzystano [redacted] będący metaanalizą sieciową (NMA, ang. network meta-analysis). Wyniki NMA dotyczyły porównania pośredniego OZA względem wskazanych komparatorów. [redacted]

[redacted]. Do NMA włączono badania dla:

- ozanimodu (OZA) - [redacted]
- infliksymabu (INF) [redacted]
- wedolizumabu (WED) - [redacted]
- tofacytynibu (TOF) - [redacted]
- ustekinumabu (UST) - [redacted]

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył także badanie:

- True North - międzynarodowe, wieloośrodkowe (285 ośrodków badawczych w 30 krajach) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OZA względem PLC w populacji dorosłych chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, rozpoznany co najmniej 3 mies. przed pierwszym podaniem leku. Pacjentów przydzielono do dwóch kohort: 1, w której otrzymywali OZA 1 mg lub PLC w sposób zaślepiony oraz 2 - otrzymywali OZA 1 mg w sposób otwarty. W 10. tygodniu leczenia indukcyjnego chorzy z obydwu

kohort, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani i przydzieleni do grupy stosującej OZA lub PLC. Liczba pacjentów N=1012 (kohorta 1 OZA n=429; PLC n=216; kohorta 2 OZA n=367). Okres obserwacji: przesiewowy trwający do 5 tyg., 10-tyg. okres indukcji, faza podtrzymująca badania do 52 tyg.

Do analizy zostały włączone także przeglądy systematyczne: w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo OZA (Trigo-Vicente 2018, Lasa 2021 i Burr 2022) oraz innych leków stosowanych u chorych z WZJG [redacted] (Li 2022, Ben-Horin 2022).

Szczegółowy opis ww. publikacji znajduje się w AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do przeglądu według zaleceń Cochrane. Wnioskodawca określił ryzyko błędu w badaniach:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Opracowania wtórne wnioskodawca ocenił przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 jako niskiej jakości (Ben-Horin 2022) i bardzo niskiej jakości (Trigo-Vicente 2018, Lasa 2021, Burr 2022, Li 2022).

*Skuteczność*

Wyniki porównania pośredniego – metaanaliza sieciowa (NMA)

Metaanalizę przeprowadzono dla punktów końcowych [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badanie fazy przedłużonej (OLE) – badanie jednoramienne (True North OLE)

Analizę prowadzono w populacji ITT (zgodna z zaplanowanym leczeniem) przy użyciu dwóch metod: oceny obserwowanych przypadków (OC, ang. *observed cases*), imputacji braku odpowiedzi (NRI, ang. *non-responder imputation*). Poniżej przedstawiono wyniki dla całej populacji chorych włączonych do fazy OLE (N=823), pozostałe zostały ujęte w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

W okresach obserwacji 46 tyg., 94 tyg. oraz 142 tyg.:

- Metoda OC dla punktów końcowych:
  - remisja kliniczna – efekt utrzymywał się odpowiednio u: 45%, 51%, 45% chorych;
  - odpowiedź kliniczna – efekt utrzymywał się odpowiednio u: 80%, 84%, 86% chorych;
  - poprawa endoskopowa – utrzymanie efektu u odpowiednio u: 53%, 57%, 49% chorych;
  - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów – u 42%, 50%, 40% chorych;
- Metoda NRI dla punktów końcowych:
  - remisja kliniczna – efekt utrzymywał się odpowiednio u: 28%, 21%, 15% chorych;
  - odpowiedź kliniczna – efekt utrzymywał się odpowiednio u: 48%, 34%, 28% chorych;
  - poprawa endoskopowa – efekt utrzymywał się odpowiednio u: 35%, 26%, 19% chorych;
  - remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów – efekt utrzymywał się odpowiednio u: 26%, 20%, 14% chorych.

Bezpieczeństwo

Wyniki porównania pośredniego – metaanaliza sieciowa (NMA)

*Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

- Lasa 2021 nie wykazano IS między OZA a komparatorami (INF, WED, TOF, UST) w zakresie punktów: remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, AEs, czy SAE [redacted]. Warto też zwrócić uwagę, że w ocenie utrzymania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów OZA był IS gorszy od TOF, [redacted].  
[redacted]. W przeglądzie Lasa 2021 OZA zajął najwyższą pozycję pod względem występowania SAE, jednak opisano również, że INF i OZA uzyskały najwyższe oceny pod względem indukcji remisji klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej biologicznie.
- Burr 2022 wskazano, że w populacji wszystkich pacjentów w ostatnim punkcie fazy indukcji remisji INF wykazywał wyższość w zakresie remisji klinicznej (INF w dawce 5 mg/kg, w populacji bez wcześniejszego leczenia anty-TNF alfa nie wykazano różnicy) i poprawy endoskopowej (INF w dawce 5 oraz 10 mg/kg) nad OZA w dawce 1 mg/dz. Nie wskazano istnienia różnicy między OZA i komparatorami w zakresie: odpowiedzi klinicznej, całkowitej liczby AEs, SAE, infekcji czy AEs prowadzących do zakończenia leczenia.
- Trigo-Vicente 2018 wskazano, że w indukcji gojenia błony śluzowej, OZA w dawce 1 mg wykazał prawdopodobieństwo (49%) bycia lepszym niż INF.

*Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: zapalenie nosogardzieli i limfopenia.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), oraz WHO UMC, ADRReports*

FDA z 2021 r. przedstawiono informacje na temat oceny bezpieczeństwa dotyczącej stosowania OZA u chorych na WZJG w zakresie min.: zakażeń, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), wcześniejszego jednoczesnego leczenia lekami przeciwnowotworowymi, niekortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi lub terapiami immunomodulującymi, szczepień, bradyarytmii i opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zmniejszenia częstości akcji serca, uszkodzenia wątroby. Szczegółowo omówiono w AKL wnioskodawcy.

*Baza ADRReports* odnotowano łącznie 423 raportów dla substancji czynnej OZA. Największa liczba zgłoszeń dotyczyła: zaburzenia układu nerwowego (177 zgłoszeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (108 zgłoszeń), badania diagnostyczne (93 zgłoszenia).

*Baza WHO UMC* odnotowano łącznie 1 754 raporty dla substancji czynnej OZA. Największa liczba zgłoszeń dotyczyła: zaburzenia układu nerwowego (629 zgłoszeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (599 zgłoszeń), badania diagnostyczne (346 zgłoszeń), zaburzenia żołądka i jelit (311 zgłoszeń).

## Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących OZA ze wszystkimi lekami refundowanymi w programie lekowym, tj. INF; WED; TOF; UST co wiązało się z koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego (NMA dostarczonego przez wnioskodawcę

[redacted]

Ponadto należy zwrócić uwagę, na ograniczenia związane z

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono AWA.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## 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 175 926 zł (3 x 58 642 zł).*

*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.*

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Zeposia (ozanimod, OZA), w leczeniu dorosłych chorych na WZJG, spełniających kryteria rozpoczęcia lub zamiany leczenia w programie lekowym B.55 została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost



minimization analysis, CMA) oraz analizy kosztów-konsekwencji (ang. cost-consequence analysis, CCA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: infliksymab (INF); wedolizumab (WED); tofacytynib (TOF); ustekinumab (UST);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Przyjęto, że wyniki z obydwu perspektyw są tożsame;
- horyzont czasowy: dożywotni (58 lat). W ramach analizy wrażliwości testowano 5-letni, 10-letni oraz 20-letni horyzont czasowy;
- uwzględnione koszty: leków (odmienne w okresie indukcji i w okresie podtrzymywania) oraz podania leków;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy inkrementalny koszt stosowania OZA względem aktualnie refundowanych technologii wynosi dla poszczególnych populacji i porównań:

- populacja ogółem:
  - OZA vs INF wariant [redacted];
  - OZA vs WED wariant [redacted];
  - OZA vs TOF wariant [redacted];
  - OZA vs UST wariant [redacted];
- populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego:
  - OZA vs INF wariant [redacted];
  - OZA vs WED wariant [redacted];
  - OZA vs TOF wariant [redacted];
  - OZA vs UST wariant [redacted];
- populacja po uprzednim leczeniu biologicznym:
  - OZA vs WED wariant [redacted];
  - OZA vs TOF wariant [redacted];
  - OZA vs UST wariant [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości, dla kluczowych parametrów ([redacted])

- ogółem dla której największe różnice w zakresie inkrementalnego kosztu terapii stwierdzono w przypadku:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- bez uprzedniego leczenia - odchylenia wartości od wariantu podstawowego były zbliżone do wyników przedstawionych dla populacji ogółem;
- po leczeniu biologicznym dla której największe różnice w zakresie inkrementalnego kosztu terapii stwierdzono w przypadku:

[REDAKTOWANE]

#### Obliczenia własne Agencji

Po zaktualizowaniu danych kosztowych stwierdzono znaczącą redukcję kosztu różniącego w populacji ogółem (zbliżone w predefiniowanych subpopulacjach) o:

- [REDAKTOWANE] zł dla TOF;
- [REDAKTOWANE] zł dla UST;
- [REDAKTOWANE] zł dla WED. W tym przypadku należy wskazać na dodatkową niepewność związaną z refundacją leku w postaci podskórnej, która sumarycznie może być tańsza względem uwzględnionej w analizie technologii dożylniej, wpływając dodatkowo na przyszłą efektywność kosztową ocenianej substancji.

Aktualizacja danych kosztowych, pomimo braku zmiany wniosku, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zgodnie ze zaktualizowanymi danymi kosztowymi PUCZ przy której różnica kosztu stosowania OZA względem komparatorów wynosi zero, wynosi:

- w populacji ogółem: [REDAKTOWANE] za opak. 7 kaps. oraz [REDAKTOWANE] za opak. 28 kaps.
- w populacji uprzednio nieleczonej terapią biologiczną: [REDAKTOWANE] za opak. 7 kaps. oraz [REDAKTOWANE] za opak. 28 kaps.
- w populacji po uprzednim leczeniu biologicznym: [REDAKTOWANE] za opak. 7 kaps. oraz [REDAKTOWANE] za opak. 28 kaps.

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają przede wszystkim z braku porównania bezpośredniego OZA vs komparatory. Ponadto analiza wnioskodawcy obciążona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- modelowanie wyłącznie jednej linii terapii ocenianą substancją lub komparatorami – dalsze linie uwzględniają leczenie konwencjonalne. Pomimo możliwości strukturalnych załączonego modelu, nie zdecydowano się na modelowanie wielu linii;
- założeniem tożsamer skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii, również w perspektywie długookresowej. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej przyjętego założenia z danymi pochodzącymi z analiz innych technologii. Należy podkreślić odmienny profil zdarzeń niepożądanych względem technologii opcjonalnych, w tym możliwość wystąpienia bradykardii;

- nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leczenia z zastosowaniem procedur chirurgicznych, co w horyzoncie dożywotnim, mogłoby mieć wpływ na wynik przeprowadzonych analiz.

**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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.);**

*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.*

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą zatem okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Zeposia (ozanimod, OZA), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy [redacted] o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi

- w populacji ogółem (OZA vs [redacted]): [redacted] za opak. 7 kaps. oraz [redacted] za opak. 28 kaps.
- w populacji uprzednio nieleczonej terapią biologiczną (OZA vs [redacted]): [redacted] za opak. 7 kaps. oraz [redacted] za opak. 28 kaps.
- w populacji po uprzednim leczeniu biologicznym (OZA vs [redacted]): [redacted] za opak. 7 kaps. oraz [redacted] za opak. 28 kaps.

**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.*

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ozanimodu (Zeposia) dorosłych chorych na WZJG zgodnie z zapisami PL B.55.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Przyjęto, że wyniki z obydwu perspektyw są tożsame;
- horyzont czasowy: 2-letni (od stycznia 2023 r. do końca grudnia 2024 roku);

- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji – [REDACTED].

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zeposia (ozanimod, OZA), spowoduje [REDACTED]:

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładając zmienność najbardziej istotnych parametrów (np.: dawkowanie, koszty dożylnego podania leku, udział OZA wśród nowych chorych). Dla parametrów obciążonych niepewnością i mających potencjalnie największy wpływ na wyniki przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*). [REDACTED]

#### Ograniczenia

Ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet. Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CMA są także ograniczeniami niniejszej analizy. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla 3 wariantów populacji docelowej – w populacji ogółem, a także w podziale na 2 subpopulacje – chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego i chorych po uprzednim leczeniu biologicznym (w wariancie tym nie uwzględniono infliksymabu). Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w populacji ogółem.

#### Uwagi do programu lekowego

Zaleca się weryfikację zapisów PL pod kątem spójności z ChPL Zeposia w zakresie monitorowania.

Jeden z ankietowanych ekspertów klinicznych wskazał, że w pkt 2.6 Optymalizacja leczenia powinny znaleźć wyłącznie leki biologiczne, ponieważ w jego ocenie obecnie nie prowadzi się monitorowania stężenia leków drobnocząsteczkowych i nie ma dowodów na to, że indukują one produkcję przeciwciał. Drugi ekspert odniósł się do konieczności stosowania cyklosporyny jako leku pierwszego wyboru, jako zapisu wymagającego zmiany.

Ponadto Rada Przejrzystości w swoim stanowisku wskazała, że PL powinien uwzględniać nieskuteczność stosowania co najmniej 1 terapii biologicznej.

#### 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.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej (AR) wskazując, że przedłożona przez niego analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, [REDAKTOWANE].

Należy jednak wskazać, że według oszacowań wnioskodawcy [REDAKTOWANE] Zgodnie z art. 25 ust. 14 ustawy o refundacji, AR powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. [REDAKTOWANE]

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

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- European Crohn's and Colitis Organisation (EULAR 2022, Europa);
- Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD 2022, Włochy);
- American Gastroenterological Association (AGA 2020, USA);
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019, Anglia).

W odnalezionych wytycznych brak jest informacji dotyczących stosowania OZA w WZJG.

W odnalezionych wytycznych obok leków stosowane w obecnym programie lekowym B.55, dodatkowo zaleca się nierefundowane w Polsce adalimumab i golimumab. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania cyklosporyny, o której mowa jest w projekcie PL. Jedynie wytyczne NICE wskazują na możliwość zastosowania infliksymabu zamiast cyklosporyny, jednak dotyczy wyłącznie leczenia ostrych zaostrzeń choroby.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne w tym: 3 pozytywne warunkowo [Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2022; Australia), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania), Scottish Medicines Consortium (SMC 2021; Szkocja)] oraz 1 negatywną [Haute Autorité de Santé (HAS 2021; Francja)].

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na przewagę OZA wobec PLC oraz wyniki porównań pośrednich OZA i innych leków świadczących o ich porównywalnej skuteczności. We wszystkich pozytywnych rekomendacjach warunek dotyczył zastosowania OZA po terapii konwencjonalnej i/lub lekach biologicznych.

W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na nieustalone pozycjonowanie OZA w strategii leczenia WZJG wynikające z braku danych klinicznych oceniających wartość terapeutyczną OZA w porównaniu do innych leków oraz niewielki efekt terapeutyczny w porównaniu z PLC.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zeposia (zarówno opak. 7 kaps. jak i 28 kaps.) jest finansowany we wskazaniu WZJG w [REDAKTOWANE] kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych) [REDAKTOWANE] nie zamieszczono informacji o poziomie refundacji, ani o szczegółowych warunkach refundacji.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.09.20221 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.978.2022.18.PTO, PLR.4500.979.2022.17.PTO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Zeposia, Ozanimodum, Kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7, kaps., kod GTIN: 07640133688220, oraz Zeposia, Ozanimodum, Kapsułki twarde, 0,92 mg, 28, kaps., kod GTIN: 07640133688237, 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 117/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimodum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimodum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”
2. Raport nr OT.4231.49.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Zeposia (ozanimod) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, data ukończenia: 24 listopada 2022 r.