



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OZANIMODUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic

Data depunerii dosarului

23.12.2022

Numărul dosarului

19134

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ozanimodum
- 1.2. DC: Zeposia 0,23 mg; 0,46 mg; 0,92 mg capsule
- 1.3. Cod ATC: L04AA38
- 1.4. Data primei autorizări: 25.05.2020
- 1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule
Concentrații	0,23 mg; 0,46 mg și 0,92 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Zeposia 0,23 mg + 0,46 mg	Ambalaj de 7 capsule (4 x 0,23mg+ 3 x 0,46mg) - pachet de inițiere a tratamentului
Mărimea ambalajului pentru Zeposia 0,92 mg	Ambalaj de 28 capsule-pachet de întreținere

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 actualizat:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Zeposia 0,23 mg + 0,46 mg	1.584,24 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1.584,24 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Zeposia 0,92 mg	6.124,32 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	218,73 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP **Zeposia**

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Zeposia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.	Doza recomandată este de ozanimod 0,92 mg o dată pe zi. Schema de creștere treptată a dozei inițiale de ozanimod din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie și este indicată mai jos în Tabelul 1. După perioada de 7 zile de creștere a dozei, doza este de 0,92 mg o dată pe zi, începând din Ziua 8.	Tratament cronic

Tabelul 1: Schema de creștere a dozei

Zilele 1-4	0,23 mg o dată pe zi
Zilele 5-7	0,46 mg o dată pe zi
Ziua 8 și ulterior	0,92 mg o dată pe zi

Grupe speciale de pacienți

Adulți cu vârsta peste 55 ani și vârstnici

La pacienții cu SMRR cu vârsta > 55 ani și la pacienții cu CU cu vârsta \geq 65 ani datele disponibile sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta peste 55 ani. Se recomandă precauție la pacienții cu SM cu vârsta peste 55 ani și la pacienții cu CU cu vârsta peste 65 ani, dat fiind datele disponibile limitate și potențialul unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse la acest grup de vârstă, în special în cazul tratamentului pe termen lung.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A și B). Ozanimod nu a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, pacienților cu 4 insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) nu trebuie să li se administreze ozanimod.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zeposia administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Raportul de evaluare a medicamentului Ozanimodum cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 29 iunie 2022.

În urma evaluării, HAS a emis aviz favorabil pentru Zeposia (Ozanimodum) în indicația „tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic”, considerând că **beneficiul terapeutic** (SMR Service Medical Rendue) adus de Zeposia în această indicație este **insuficient**.

În colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă, în cazul pacienților care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională, având în vedere lipsa datelor clinice care să permită determinarea beneficiului terapeutic a medicamentului Ozanimodum (ZEPOSIA) în comparație cu:

- anti-TNF α (infliximab, adalimumab și golimumab) și cu vedolizumab (ENTYVIO),
- ustekinumab (STELARA) și tofacitinib (XELJANZ)

și ținând cont și de rezultatele de eficacitate moderate în comparație cu placebo la pacienții cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă și profilul de siguranță al medicamentului Ozanimodum, Comitetul consideră că Ozanimodum (ZEPOSIA) nu poate fi inclus în strategia terapeutică pentru indicația evaluată.



2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Raportul de evaluare al medicamentului Ozanimod pentru indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul NICE la data de 05 octombrie 2022. NICE a **avizat pozitiv rambursarea** Ozanimod în colită ulcerativă și este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS, conform RCP-ului, cu condiția respectării de către companie a acordului comercial.

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerații:

-Tratamentele standard pentru colita ulcerativă activă moderat și severă după tratamentele convenționale sunt tratamentele biologice (adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab sau vedolizumab) sau tofacitinib.

-Dovezile din studiile clinice arată că Ozanimodum este mai eficient decât placebo pentru tratarea colita ulcerativă activă moderat și severă. Nu există dovezi directe care să compare Ozanimodum cu tratamentele standard care sunt administrate după tratamentul convențional, dar comparațiile indirecte sugerează că este probabil să fie la fel de eficient ca unele dintre ele.

-Când tratamentul convențional nu este tolerat sau nu funcționează suficient de bine, Infliximabum este mai rentabil decât Ozanimodum. Dar cele mai probabile estimări ale eficienței costurilor pentru Ozanimod în comparație cu majoritatea celorlalte tratamente sunt în intervalul pe care NICE îl consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

Deci, Ozanimodum este recomandat, dar numai dacă tratamentul convențional nu poate fi tolerat sau nu funcționează suficient de bine și numai dacă Infliximabml nu este potrivit. Ozanimodum este, de asemenea, recomandat dacă un tratament biologic nu poate fi tolerat sau au un răspuns inadecvat.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2478/09.09.2022, Zeposia (Ozanimod) este acceptat pentru utilizare fără restricții în cadrul NHS Scotland, pentru indicația de la punctul 1.9, respectiv la pacienții adulți cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, la pacienți cu CU activă moderat până la sever, remisiunea clinică a fost obținută de o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au primit ozanimod, comparativ cu placebo, după tratamentul de inducție și de întreținere.



Această recomandare se aplică numai în contextul unui acord aprobat NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) pe baza rezultatelor de rentabilitate care au stat la baza deciziei, sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic.

2.2.3. IQWIG/G-BA

Decizia G-BA publicată la data de 08.08.2022, referitoare la beneficiul adițional al ozanimod în raport cu terapia de comparație adecvată: un antagonist al TNF- α (adalimumab sau infliximab sau golimumab) sau vedolizumab sau ustekinumab, pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au obținut un răspuns insuficient la terapia convențională, au pierdut răspunsul sau prezintă intoleranță sau contraindicație, este următoarea: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

Prevederile OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare referitoare la tabelul nr. 4 „Criterii de evaluare a DCI-urilor noi”, punctul 3.5, menționează posibilitatea depunerii de către solicitant a unuia din documentele următoare:

- (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**
- (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă
- (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.

AUTORIZAȚIA DE STUDIU CLINIC ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus în cadrul dosarului autorizația de studiu clinic, protocol RCP01-3101, versiunea 3 din 07.06.2017, cu nr. EudraCT: 2015-000319-41 și titlul: *"A phase 3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC 1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis"*.

Conform autorizației emise, studiul s-a derulat în 8 centre de investigație din România și a inclus un număr de 21 de pacienți români.

Eficacitatea și siguranța ozanimod au fost evaluate în două studii clinice multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb și controlate cu placebo [TRUENORTH-I (perioada de introducere) și TRUENORTH-M (perioada de întreținere)] la pacienți adulți cu vârsta sub 75 ani, cu colită ulcerativă activă moderată și severă. TRUENORTH-I a



inclus pacienți care au fost randomizați 2:1 la ozanimod 0,92 mg sau placebo. Perioada de introducere cu durata de 10 săptămâni (TRUENORTH-I) a fost urmată de o perioadă de întreținere și retragere randomizată, cu durata de 42 săptămâni (TRUENORTH-M), cumulând o perioadă totală de terapie de 52 săptămâni. Ozanimod a fost administrat în monoterapie (adică fără utilizarea concomitentă a medicamentelor biologice și a imunosupresoarelor necorticosteroiene) în CU.

Studiul a inclus pacienți cu colită ulcerativă activă moderată și severă definită la momentul inițial (săptămâna 0) drept un scor Mayo între 6 și 12, inclusiv un subscor Mayo endoscopic ≥ 2 .

TRUENORTH-I (studiu de introducere)

În TRUENORTH-I, pacienții au fost randomizați la ozanimod 0,92 mg administrat pe cale orală o dată pe zi (n=429) sau placebo (n=216), începând cu o doză de titrare. Pacienților li s-au administrat concomitent aminosalicilați (de exemplu, mesalazină 71%; sulfasalazină 13%) și/sau corticosteroizi cu administrare orală (33%) la o doză stabilă anterior sau în timpul perioadei de introducere.

Au existat 30% dintre pacienți cu răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la blocante TNF. Dintre acești pacienți cu terapie biologică anterioară, 63% au primit cel puțin două sau mai multe medicamente biologice, inclusiv blocante TNF; 36% nu au avut niciodată răspuns la cel puțin un blocant TNF; 65% au pierdut răspunsul la un blocant TNF; 47% au primit un blocant al receptorului de integrină (de exemplu, vedolizumab). Au existat 41% dintre pacienți fără răspuns și/sau cu intoleranță la imunomodulatoare. La momentul inițial, pacienții aveau un scor Mayo median de 9; 65% dintre pacienți mai mic sau egal cu 9, iar 35% mai mare de 9.

Criteriul final de evaluare principal a fost remisiunea clinică în săptămâna 10 și criteriile finale de evaluare secundare cheie în săptămâna 10 au fost răspunsul clinic, îmbunătățirea endoscopică și vindecarea mucoasei.

O proporție semnificativ mai mare dintre pacienții tratați cu ozanimod a obținut remisiunea clinică, răspunsul clinic, îmbunătățirea endoscopică și vindecarea mucoasei, comparativ cu placebo, în săptămâna 10, așa cum se arată în Tabelul 1.

Subscorurile sângerării rectale (SSR) și frecvenței scaunelor (SFS)

Scăderile subscorurilor sângerării rectale și frecvenței scaunelor au fost observate încă din săptămâna 2 (adică, 1 săptămână după finalizarea titrării dozei cu durata de 7 zile) la pacienții tratați cu ozanimod. O proporție nominală semnificativ mai mare dintre pacienți a obținut remisiunea simptomatică, definită ca SSR=0 și SFS ≤ 1 și o reducere față de valoarea inițială ≥ 1 , cu ozanimod 0,92 mg comparativ cu placebo în săptămâna 5 (27% comparativ cu 15%) și în săptămâna 10 din perioada de introducere (37,5% comparativ cu 18,5%).

Pacienții care au prezentat o scădere de cel puțin 1 punct față de valoarea inițială a SFS și/sau a SSR, dar care nu au obținut răspunsul clinic sau remisiunea clinică în săptămâna 10 din TRUENORTH-I, au prezentat o rată crescută de remisiune simptomatică în urma a 5 săptămâni suplimentare de tratament cu ozanimod, 21% (26/126). La acești



pacienți, rata de remisiune simptomatică a continuat să crească pe parcursul a 46 săptămâni suplimentare de tratament, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (studiu de întreținere)

Pentru a fi randomizați la tratament în cadrul studiului de întreținere (TRUENORTH-M), era necesar ca pacienții să fi primit ozanimod 0,92 mg și să fi avut răspuns clinic în săptămâna 10 a perioadei de introducere. Pacienții puteau proveni fie din TRUENORTH-I, fie din grupul căruia i se administrase ozanimod 0,92 mg în regim deschis. Pacienții au fost randomizați (din nou) în regim dublu-orb (1:1) pentru a li se administra ozanimod 0,92 mg (n=230) sau placebo (n=227) timp de 42 săptămâni. Durata totală a studiului a fost de 52 săptămâni, inclusiv perioada de introducere și de întreținere. Evaluările eficacității au avut loc în săptămâna 52. A fost necesară menținerea unei doze stabile de aminosalicilați administrați concomitent până în săptămâna 52. Pacienții care luau concomitent corticosteroizi trebuiau să reducă treptat doza la intrarea în perioada de întreținere.

La intrarea în studiu, 35% dintre pacienți erau în remisiune clinică, 29% dintre pacienți luau corticosteroizi și 31% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu blocante TNF. Așa cum se arată în Tabelul 2, criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți în remisiune clinică în săptămâna 52. Criteriile finale de evaluare secundare cheie în săptămâna 52 au fost proporția de pacienți cu răspuns clinic, îmbunătățire endoscopică, menținere a remisiunii clinice în săptămâna 52 în rândul pacienților în remisiune în săptămâna 10, remisiune clinică fără corticosteroizi, vindecare a mucoasei și remisiune clinică durabilă.

Vindecarea mucoasei fără steroizi și remisiunea simptomatică fără steroizi (cu două componente)

O proporție semnificativ mai mare dintre pacienții tratați în mod continuu cu ozanimod 0,92 mg comparativ cu pacienții randomizați din nou la placebo a obținut remisiunea simptomatică fără corticosteroizi (cel puțin 12 săptămâni) (42,2% cu ozanimod comparativ cu 30,4% cu placebo) și îmbunătățirea endoscopică fără corticosteroizi (cel puțin 12 săptămâni) (40,0% cu ozanimod comparativ cu 23,3% cu placebo) în săptămâna 52.

Remisiunea histologică în săptămâna 10 și 52

Remisiunea histologică (definită drept un scor al indicelui Geboes < 2,0 puncte) a fost evaluată în săptămâna 10 din TRUENORTH-I și în săptămâna 52 din TRUENORTH-M. În săptămâna 10, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu ozanimod 0,92 mg a obținut remisiune histologică (18%), comparativ cu pacienții tratați cu placebo (7%). În săptămâna 52, menținerea acestui efect s-a observat la o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu remisiune histologică, la pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg (34%), comparativ cu pacienții tratați cu placebo (16%).

Date pe termen lung

Pacienții care nu au obținut răspuns clinic la sfârșitul perioadei de introducere, au pierdut răspunsul în perioada de întreținere sau au finalizat studiul TRUENORTH au fost eligibili pentru un studiu extensiv în regim deschis (SED) și li s-a administrat ozanimod 0,92 mg. La pacienții care au intrat în SED, remisiunea clinică, răspunsul clinic,

îmbunătățirea endoscopică și remisiunea simptomatică au fost în general menținute până la săptămâna 142. În acest studiu-extensie, nu au fost identificate noi probleme de siguranță la pacienții cu colită ulcerativă (cu o durată medie a tratamentului de 22 luni).

Tabelul 1: Procentul de pacienți care a întrunit criteriile finale de evaluare a eficacității în perioada de introducere din TRUENORTH-I (în săptămâna 10)

	Ozanimod 0,92 mg (N=429)		Placebo (N=216)		Diferența între tratamente % ^a (ÎI 95%)
	n	%	n	%	
Remisiune clinică^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Răspuns clinic^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Îmbunătățire endoscopică^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Vindecarea mucoasei^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	7/130	5%	2/65	3%	

ÎI = interval de încredere; TNF = factor de necroză tumorală.

^a Diferența între tratamente (ajustată în funcție de factorii de stratificare ai expunerii anterioare la un blocant TNF și utilizării de corticosteroizi la momentul inițial).

^b Remisiunea clinică este definită drept: SSR = 0, SFS ≤ 1 (și o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a SFS) și un subscor endoscopic ≤ 1 fără fragilitate.

^c Răspunsul clinic este definit drept o reducere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu 9 puncte de ≥ 2 puncte și ≥ 35% și o reducere față de valoarea inițială a SSR de ≥ 1 punct și un SSR absolut ≤ 1 punct.

^d Îmbunătățirea endoscopică este definită drept un scor Mayo endoscopic ≤ 1 fără fragilitate.

^e Vindecarea mucoasei definită drept atât un scor Mayo endoscopic ≤ 1 punct fără fragilitate, cât și remisiune histologică (scor al indicelui Geboes < 2,0, ceea ce indică absența neutrofilelor în criptele epiteliale sau în lamina propria, absența creșterii eozinofilelor și absența distrugerii criptelor, a eroziunilor, ulcerărilor sau granulațiilor țesutului).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Tabelul 2

Procentul de pacienți care a întrunit criteriile finale de evaluare a eficacității în perioada de întreținere din TRUENORTH-M (în săptămâna 52)

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Placebo (N=227)		Diferența între tratamente % ^a (ÎI 95%)
	n	%	n	%	
Răspuns clinic^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Îmbunătățire endoscopică^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Menținerea remisiunii clinice în săptămâna 52 în subsetul de pacienți care au obținut remisiunea în săptămâna 10^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	4/15	27%	3/17	18%	
Remisiunea clinică fără corticosteroizi^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Vindecarea mucoasei^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Durata remisiunii clinice^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	4/76	5%	3/69	4%	

II = interval de încredere; TNF = factor de necroză tumorală.

^a Diferența între tratamente (ajustată în funcție de factorii de stratificare ai remisiunii clinice și utilizării concomitente de corticosteroizi în săptămâna 10).

^b Remisiunea clinică este definită drept: SSR = 0 puncte și SFS ≤ 1 punct (și o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a SFS) și un subscor endoscopic ≤ 1 punct fără fragilitate.



^a Menținerea remisiunii clinice definită drept remisiune clinică în săptămâna 52 în subsetul de pacienți care au obținut remisiunea clinică în săptămâna 10.

^f Remisiunea fără corticosteroizi este definită drept remisiune clinică în săptămâna 52 fără administrare de corticosteroizi timp de ≥ 12 săptămâni.

^g Vindecarea mucoasei este definită drept atât un scor Mayo endoscopic ≤ 1 fără fragilitate, cât și remisiune histologică (scor al indicelui Geboes $< 2,0$, ceea ce indică absența neutrofilelor în criptele epiteliale sau în lamina propria, absența creșterii eozinofilelor și absența distrugerii criptelor, a eroziunilor, ulcerărilor sau granulațiilor țesutului)

^h Remisiunea clinică durabilă este definită drept remisiune clinică în săptămâna 10 și în săptămâna 52 la toți subiecții care au intrat în perioada de întreținere.

ⁱ $p < 0,0001$.

^j $p < 0,001$.

^k $p = 0,0025$.

^l $p = 0,0030$.

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

9 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie rambursează medicamentului cu DCI Ozanimodum, conform declarației solicitantului. Acestea sunt reprezentate de: Germania, Olanda, Danemarca, Belgia, Suedia, Irlanda, Cehia, Grecia și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Luând în considerare Hotărârea de Guvern 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, Ordinul 861/2014 cu modificările și completările ulterioare și Ordinul 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, comparatorul relevant propus de solicitant pentru Zeposia (DCI Ozanimodum) este Entyvio (DCI Vedolizumabum).

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 4, în G31 Imunosupresoare selective, G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt, care aparține Secțiunii C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”. Medicamentul este adnotat cu „**1”, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, definiția comparatorului este: „un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune 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”.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie.

Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. Criterii de diagnostic

Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.

2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)



III. Tratamentul standard

Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele

indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kg sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatorii: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azathioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru influximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la severe active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

A. Tratamentul de inducție:

Vedolizumab

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.
- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
- În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:



Vedolizumab - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).

- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.

Conform Metodologiei de evaluare, Cap.I, pct. A, art.23:

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, 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 genericele 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 asociere 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."

Observație

Având în vedere faptul că art.23 din Metodologia de evaluare prevede calculul costurilor terapiei cu doza recomandată conform RCP a medicamentului supus evaluării și a comparatorului, nu s-au luat în considerare cazurile pacienților parțial responderi, care pot prezenta o diminuare a răspunsului clinic și care necesită o creștere a frecvenței administrării, precum și cazurile pacienților non-responderi, pentru care se recomandă oprirea tratamentului dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10 (pentru comparatorul Entyvio).

❖ Calculul costului terapiei cu Zeposia (DCI Ozanimodum)

Conform RCP, doza recomandată este de Ozanimod 0,92 mg o dată pe zi.



Schema de creștere treptată a dozei inițiale de ozanimod din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie și este indicată mai sus în Tabelul 1. După perioada de 7 zile de creștere a dozei, doza este de 0,92 mg .

- Zilele 1-4: 0,23mg/zi + Zilele 5-7: 0,46mg/zi – 1584,24 lei
- Ziua 8 și ulterior – 0,92mg/zi: 358 x 218,73 lei = 78.305,34 lei

Cost an 1: 79.889,58 lei

Cost an 2+3 : 2 x 365 x 218,73 = 159.672,9 lei

Cost total: **239.562,48 lei**

❖ **Calculul costului terapiei cu Entyvio (DCI Vedolizumabum)**

Costurile terapiei cu Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Conform RCP, schema de administrare subcutanată recomandată pentru vedolizumab ca tratament de întreținere, după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, este de 108 mg administrat prin injecție subcutanată o dată la 2 săptămâni. Prima doză cu administrare subcutanată trebuie administrată în locul administrării următoarei doze programate prin perfuzie intravenoasă și la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Entyvio 108 mg se prezintă sub formă de ambalare 1 stilou injector (pen) preumplut care conține 108 mg vedolizumab cu un preț de 2.069,67Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Cost an 1: 61.157,37 lei (2 fl x 6777,48 lei + 23 st.inj. x 2.069,67 lei)

Cost an 2+3: 107.622,84 lei (2 x 26 st.inj. x 2.069,67 lei)

Cost total: **168.780,21 lei**

Costurile terapiei cu Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP, schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

Cost an 1: 9 fl x 6777,48 lei = 60.997,32 lei

Cost an 2+3: 13 fl x 6777,48 lei = 88.107,24 lei

Cost total: **149.104,56 lei**

Calculul costurilor terapiei relevă un **impact bugetar pozitiv** al medicamentului evaluat Zeposia față de cele 2 forme farmaceutice ale comparatorului Entyvio, respectiv un procent de **+41,94 %** costuri față de Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și de **+ 60,67 %** costuri față de Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.



5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic insuficient	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – Recomandă utilizarea DCI Ozanimodum fără restricții față de RCP	15
2.2. IQWIG/G-BA – Recomandă utilizarea DCI Ozanimodum fără beneficiu terapeutic adițional	0
3.1 Statutul de compensare a DCI Ozanimodum în statele membre ale UE și Marea Britanie	
Numărul statelor membre UE alături de Marea Britanie, care rambursează medicamentul cu DCI Ozanimodum- 9 (cu Marea Britanie)	20
3.2 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:	45*
(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;	
(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;	
(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar pozitiv	0
TOTAL	65

*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

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ozanimodum pentru indicația de la punctul 1.9 întrunește punctajul de **incluere 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 C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt.*



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ozanimodum și DC Zeposia 0,23 mg; 0,46 mg; 0,92 mg capsule pentru indicația „Zeposia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic”.

Raport finalizat în data de: 26.05.2023

Referințe bibliografice:

1. RCP ZEPOSIA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230324158764/anx_158764_ro.pdf)
2. RCP ENTYVIO (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230317158534/anx_158534_ro.pdf)
3. AVIZ HAS https: (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19676_ZEPOSIA_PIC_EI_AvisDef_CT19676.pdf)
4. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta828/resources/ozanimod-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82613377539781>)
5. SMC ADVICE(<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7139/ozanimod-zeposia-final-sept-2022-for-website.pdf>)
6. DECIZIE G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5463/2022-06-16_AM-RL-XII_Ozanimod_D-769_BAnz.pdf)
7. Studiul privind siguranța și eficacitatea RPC1063 pentru colita ulceroasă moderată până la severă (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000319-41/results#trialInformationSection>)

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU