MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OZANIMODUM

INDICAȚIE: ***tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, așa cum este definită pe baza caracteristicilor clinice și imagistice***

Data depunerii dosarului	**10.12.2021**
Numărul dosarului	**21272**

Includere condiționată

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ozanimodum
1.2. DC: Zeposia 0,23 mg+0,46 mg,Zeposia 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
Concentraţii	**0.23 mg+0.46 mg și 0,92 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului pentru Zeposia 0,23 mg +0,46 mg **Mărimea ambalajului pentru Zeposia 0,92 mg**	**Ambalaj de 7 capsule(4 x 0,23mg+ 3 x 0,46mg)- pachet de iniţiere a tratamentului** **Ambalaj de 28 capsule-pachet de întreţinere**

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

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Zeposia 0,23 mg +0,46 mg	**1.584,24 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**226,32 lei**

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Zeposia 0,92 mg	**6.124,32 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**218,72 lei**

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

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Zeposia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, așa cum este definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice	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 ≥ 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 Oanimodum 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 2 decembrie 2020.

În urma evaluarii, HAS a emis aviz favorabil pentru Zeposia (Ozanimodum) în indicația "tratamentul pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală" considerând că **beneficiul terapeutic** (SMR Service Medical Rendue) adus de Zeposia în această indicație este **important**.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Raportul de evaluare a medicamentului ozanimodum cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul NICE la data de 15 ianuarie 2020. NICE **a avizat pozitiv rambursarea** Ozanimodum în scleroza multiplă, cu restricții, dar nu față de RCP întrucât recomandarea restrictivă se referă doar la acei pacienți la care administrarea parenterală nu este posibilă, fiind necesară calea oral.

2.2.3. IQWIG/G-BA

Ozanimodum a fast autorizat de Comitetului Federal German și a fost publicat raportul în data de 13.10.2020, care recomandă introducerea produsului ZEPOSIA în sistemul de rambursare fără restricții față de RCP cu **beneficiu terapeutic considerabil** la pacienții cu scleroză recurent remisivă care nu au primit anterior medicamente modificatoare de boală față de interferon beta 1a sau interferon beta-1b sau glatiramer acetat sau

ocrelizumab și beneficiu terapeutic cel puțin considerabil la pacienții de sex masculin cu scleroză multiplă recurent-remisivă cu boală înalt activă în pofida tratamentului față de alentuzumab sau fingolimod sau natalizumab.

Conform OMS 1353/2020 care modifică OMS 861/2014 la tabelul nr. 4 ”Criterii de evaluare DCI noi”, punctul 3.5, medicamentele care îndeplinesc următoarele criterii pot depune:

(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

Medicamentul Zeposia se încadrează la punctul (i), întrucât pe teritoriul României au fost desfășurate studii clinice în indicația supusă evaluării. Astfel:

- In perioda 2012-2017 s-a desfășurat studiul clinic cu numărul EudraCT 2012-002714-40 ”*A phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) și Double-Blind, Double-dummy Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administrated Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients*” – care a inclus un număr de 46 de pacienți români (RADIANCE (RPC01-201)
- În perioada 2014-2018 s-a desfășurat studiul clinic cu numărul EudraCT 2014-002320-27 ”*A Phase 3, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administrated Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients”* – care a inclus un număr de 29 de pacineți români (SUNBEAM (RPC01-301)
- În desfășurare, la momentul actual există un studiul clinic cu numărul EudraCT 2015-002500-91 ”*A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis– care include un număr de 57 de pacineți români (DAYBREAK (RPC01-3001))”*

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

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

4. COSTURILE TERAPIEI

Unul dintre comparatorii propuși de către solicitant, este medicamnetul cu DCI Alemtuzumab (DC Lemtrada).

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.07.2021, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 7 în programul P4: Programul naţional de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple , care aparține Secţiunii C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*,, parte a Sublistei C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%*,,. Medicamentul este adnotat cu ,,**,, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii precum și cu simbolul ,, Ω,, aferent terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional 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 preţurilor 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 condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;,,.

❖ Calculul costului terapiei cu Zeposia (DCI Ozanimodum)

Zeposia se prezintă sub formă de capsule.

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Zeposia 0,23 mg +0,46 mg este de 1.584,24 lei, cu un cost pe UT de 226,32 lei.

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Zeposia 0,92 mg este de 6.124,32 lei, cu un cost pe UT de 218,72 lei.

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 – 4 x 226,32 RON = 905,28 RON
- Zilele 5-7 – 0,46mg/zi – 3 x 226,32 RON = 678,96 RON
- Ziua 8 și ulterior – 0,92mg/zi – 358 x 218,72 RON = 78.301,76 RON

Astfel, costul total în primul an cu produsul Zeposia este 79.886 RON

Costul tratamentului pentru al doilea an de tratament este 79.832,8 lei (218,72 X 365).

Costul tratamentului pentru al treilea an de tratament este 79.832,8 lei (218,72 X 365).

Costul pe o perioadă de 3 ani a terapiei cu ozanimodum este 239.551,6 lei.

❖ Calculul costului terapiei cu Lemtrada (DCI Alemtuzumabum)

Lemtrada 12 mg se prezintă sub formă de concentrat pentru soluţie perfuzabilă,mărimea ambalajului este cutie x 1 flacon x 12mg/1,2ml .

Prețul cu amănuntul cu TVA / ambalaj este de 27.927,38 lei, cu un cost pe UT de 27.927,38 lei.

Conform RCP, Lemtrada se administrează astfel:

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar. Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

• Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doză totală de 60 mg)

• Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament. Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, după cum este necesar:

• Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior .

Costul tratamentului pentru primul an de tratament este de 139.636,9 lei (27.927,38 X 5).

Costul tratamentului pentru al doilea an de tratament este 83.782,14 lei (27.927,38 X 3).

Costul tratamentului pentru al treilea an de tratament este 83.782,14 lei (27.927,38 X 3).

Costul pe o perioadă de 3 ani a terapiei cu alemtuzumabum este 307.201,18 lei.

Comparând costul terapiei cu Zeposia versus costul terapiei cu Lemtrada pe o perioada de 3 ani , reiese că impactul bugetar negativ determinat de terapia cu Zeposia este de -22,02 %.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	***15***
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 cu beneficiu terapeutic adițional	***15***
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 indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: ***(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;*** ***(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;*** ***(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă.*** ***Conform notei 5) de subsol de la tabelul 4 din Ordinul 861/2014 cu modificarile și completarile ulterioare cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.***	***45***
4.Costurile terapiei	
Impact bugetar negativ față de terapia cu Lemtrada	***30***
TOTAL PUNCTAJ	***95 de puncte***

6. CONCLUZII

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Ozanimodum întrunește punctajul de includere **condiţionată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ozanimodum cu indicația: ,, ***tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, așa cum este definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice,,***.

Raport finalizat la data de: 14.07.2022

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