

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	07.07.2022

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_042: ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Bristol-Myers Squibb (BMS) har 03.11.2021 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp B) for ID2021_042. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2021_042 forenkles ytterligere.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at ozanimod har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før.

En eventuell innføring av ozanimod ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om ozanimod til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt.

Handelsnavn	Zeposia												
Virkestoff	Ozanimod												
ATC-nr	L04A A38												
Legemiddelfirma	Bristol-Myers Squibb (BMS)												
Aktuell indikasjon	Zeposia er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UC) som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller som var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.												
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<u>Multipel sklerose</u> Zeposia er indisert til behandling av voksne pasienter med attakkvis multipel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske funn eller bildediagnostiske funn. ID2019 101: Ozanimod (Zeposia) – besluttet innført på bakgrunn av prisnotat den 21.09.2020. Inngår i LIS-anslaget for multipel sklerose.												
MT legemiddel	20-05-2020												
MT indikasjon	18-11-2021												
Virkningsmekanisme	Ozanimod er en sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator.												
Dosering og administrasjonsmåte	Ozanimod tas oralt (kapsler). Anbefalte dose 0,92 mg 1 gang daglig. Doseøkingsregime dag 1-7 er nødvendig (dag 1-4: 0,23 mg 1 gang daglig, dag 5-7: 0,46 mg 1 gang daglig). Etter 7 dagers doseøkning er dosen 0,92 mg 1 gang daglig, f.o.m. dag 8. Dette er tilsvarende dosering som for multipel sklerose.												
Klinisk effekt	<p>Sikkerhet og effekt av ozanimod hos pasienter med moderat til alvorlig UC er evaluert i to fase III-studier, herunder en induksjonsstudie og en vedlikeholdsstudie. Induksjonsstudien (TRUENORTH-I) inkluderte voksne pasienter med moderat til alvorlig UC, og disse ble randomisert 2:1 til enten ozanimod 0,92 mg en gang daglig eller placebo. Induksjonsstudien varte i 10 uker.</p> <p>Resultatet for det primære endepunktet i TRUENORTH-I er vist i tabellen under.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=216)</th> <th>Ozanimod (n=429)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Klinisk remisjon* ved uke 10</i></td> <td>6 %</td> <td>18 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer</td> <td>7 %</td> <td>22 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere eksponering for TNF-hemmer</td> <td>5 %</td> <td>10 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Klinisk remisjon er definert som: RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og en nedgang på ≥ 1 poeng fra SFS ved baseline), og endoskopi subskår på ≤ 1 poeng uten skjørhet.</p> <p>Den 10 uker lange induksjonsstudien ble etterfulgt av en 42 uker lang vedlikeholdsstudie (TRUENORTH-M) etter en ny randomisering 1:1 til ozanimod 0,92 mg en gang daglig eller placebo dersom pasientene var i klinisk respons ved uke 10 i TRUENORTH-I-studien.</p>		Placebo (n=216)	Ozanimod (n=429)	<i>Klinisk remisjon* ved uke 10</i>	6 %	18 %	Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer	7 %	22 %	Tidligere eksponering for TNF-hemmer	5 %	10 %
	Placebo (n=216)	Ozanimod (n=429)											
<i>Klinisk remisjon* ved uke 10</i>	6 %	18 %											
Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer	7 %	22 %											
Tidligere eksponering for TNF-hemmer	5 %	10 %											

	<p>Resultatet for det primære endepunktet i TRUENORTH-M er vist i tabellen under.</p> <table border="1" data-bbox="491 315 1185 645"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=227)</th> <th>Ozanimod (n=230)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i></td> <td>19 %</td> <td>37 %</td> </tr> <tr> <td>Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer</td> <td>22 %</td> <td>41 %</td> </tr> <tr> <td>Tidligere eksponering for TNF-hemmer</td> <td>10 %</td> <td>29 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Klinisk remisjon er definert som: RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og en nedgang på ≥ 1 poeng fra SFS ved baseline), og endoskopi subskår på ≤ 1 poeng uten skjørhet.</p> <p>EMA vurderer at de undersøkte utfallsmålene i studiene viser at ozanimod har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante for voksne pasienter med moderat til alvorlig UC som har hatt utilstrekkelig respons på tradisjonell behandling eller biologiske legemidler. EMA skriver videre at pasienter med UC som behandles med biologiske legemidler ofte har behov for doseøkning av disse, samt har behov for å bytte mellom ulike behandlingsterapier for å øke sykdomskontroll.</p>		Placebo (n=227)	Ozanimod (n=230)	<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	19 %	37 %	Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer	22 %	41 %	Tidligere eksponering for TNF-hemmer	10 %	29 %
	Placebo (n=227)	Ozanimod (n=230)											
<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	19 %	37 %											
Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer	22 %	41 %											
Tidligere eksponering for TNF-hemmer	10 %	29 %											
<p>Bivirkninger</p>	<p>De vanligst rapporterte bivirkningene (> 5 %) i de kontrollerte periodene av de kliniske studiene på MS og UC er sammenlignbare, med nasofaryngitt, økt alaninaminotransferase (ALAT) og økt gamma-glutamyltransferase (GGT) som de hyppigst forekommende. Det var en noe høyere grad av infeksjoner med herpes zoster, hodepine og ødem i UC-studiene sammenlignet med studiene av ozanimod til behandling av MS. Det er begrenset med sikkerhetsdata hos pasienter over 65 år. EMA påpeker videre at bivirkningsprofilen av ozanimod for pasienter med UC må følges opp videre etter markedsføringstillatelsen er innvilget.</p>												
<p>Dagens behandling</p>	<p>Følgende biologiske legemidler og JAK-hemmer er tilgjengelig for behandling av ulcerøs kolitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – TNF-α hemmere: adalimumab, infliksimab, og golimumab. – IL-hemmere: ustekinumab (IL-12 og IL-23) (ID2019_037). – JAK-hemmer: tofacitinib (ID2018_029), filgotinib (ID2021_014). – Entyvio (vedolizumab) (tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel) (ID2014_037). <p>Det er bestilt en metodevurdering av, og det innsendt dokumentasjon fra det aktuelle legemiddelfirma for upadacitinib (Rinvoq) (ID2022_044) for tilsvarende indikasjon.</p> <p>Sykehusinnkjøp HF har avtaler på biologiske legemidler og JAK-hemmere til behandling av ulcerøs kolitt i legemiddelanbudene 2006a og 2006b TNF BIO.</p>												
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av ozanimod til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>												

<p>Merknader (evt. vurderinger fra andre land, publiserte metaanalyser og internasjonale retningslinjer)</p>	<p>Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) har vurdert ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på tradisjonell behandling eller biologiske legemidler. TLV skriver: «<i>Utifrån rådande underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens som indikerar att någon av behandlingarna är bättre än den andra, varför Zeposia, Xeljanz och Entyvio's effekt är jämförbar.</i>»</p>
<p>Kilder</p>	<p>Preparatomtale Zeposia EMA - EPAR – Assessment report Zeposia Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)</p>

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en relativ-effektutredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2021_042, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 07-07-2022

Anette Grøvan

Fung. enhetsleder