



# WAR CG notulen ozanimod ( Zeposia®)

## ozanimod ( Zeposia®), eerste bespreking

21 september 2020

### FT-rapport

Ozanimod is geregistreerd voor de eerstelijns behandeling van volwassenen met actieve relapse-remitting MS (RRMS). Ozanimod is direct vergeleken met interferon bèta-1a en indirect vergeleken met dimethylfumaraat en teriflunomide, de GRADE-methode is niet toegepast. In twee dubbelblinde studies is de effectiviteit van ozanimod ten opzichte van interferon bèta-1a onderzocht. In deze studies zorgde ozanimod voor een significante en klinisch relevante verbetering van de frequentie van exacerbaties op jaarbasis (ARR). In een gepoolde analyse van de onderzoeken is gevonden dat ozanimod een vergelijkbaar effect had als interferon bèta-1a op de 3 en 6 maanden aanhoudende ziekteprogressie. Ook was er een significant verschil in de MSQOL-54 score van het fysiek domein, maar was er geen significant verschil voor de MSQOL-54 score van het mentaal domein.

Vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies van ozanimod, dimethylfumaraat en teriflunomide heeft het Zorginstituut een beschrijvende vergelijking uitgevoerd. De aangeleverde MAIC is niet gebruikt omdat deze ongepubliceerd was en er twijfels waren over correcties die gedaan werden in de MAIC.

Ozanimod is voor de cruciale uitkomstmaten alleen vergeleken met interferon bèta (Avonex®) en dit betekende dat voor een goede indirecte vergelijking ook dimethylfumaraat en teriflunomide met interferon bèta moesten zijn vergeleken. Dit was echter niet het geval. Dimethylfumaraat is in onderzoek alleen vergeleken met glatirameer en teriflunomide met Rebif® in plaats van Avonex®. Uit een NMA blijkt dat de effectiviteit van glatirameer, Rebif® en Avonex® niet veel van elkaar verschilt, daarom is ervoor gekozen om toch deze studies te gebruiken bij de indirecte vergelijking ondanks dat de controle arm qua interventie verschillend was. Voor teriflunomide ontbrak bewijs op enkele cruciale uitkomstmaten en was de studieduur te kort om te voldoen aan de EMA-richtlijn.

Ondanks deze beperkingen kon het Zorginstituut met enige zekerheid concluderen dat ozanimod op de ARR minimaal een vergelijkbare effectiviteit heeft ten opzichte van dimethylfumaraat en teriflunomide. Er is geen relevant verschil in tussen ozanimod en dimethylfumaraat op de drie maanden aanhoudende ziekteprogressie. Ook bij de ongunstige effecten waren er geen relevante verschillen op de cruciale uitkomstmaten. Het veiligheidsprofiel van ozanimod is acceptabel, er zijn nog geen gegevens met betrekking tot de veiligheid op de lange termijn. De meest voorkomende bijwerkingen voor ozanimod zijn nasofaryngitis en lymfocytopenie.

De EMA beoordeelt het veiligheidsprofiel van ozanimod als overeenkomstig met fingolimod, echter trad bij ozanimod bradycardie alleen op bij het begin van de behandeling en werd er een doseringsschema gebruikt bij het opstarten van ozanimod waardoor het optreden en de ernst van bradycardie werd verminderd. De ervaring met ozanimod is beperkt en met dimethylfumaraat en teriflunomide is deze voldoende. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn acceptabel.

Het Zorginstituut concludeert op basis van deze gegevens dat ozanimod een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van interferon bèta-1a, dimethylfumaraat en teriflunomide.

### *Bevindingen van de referenten*

- De referent is kritisch op de inhoud en heeft twee reserves. Bij de plaatsbepaling van ozanimod wordt een vraagteken gezet, het lijkt vooral ingegeven vanuit de beroepsgroep dat het middel geschikt zou zijn voor de eerstelijnsbehandeling. Het is op basis van het dossier niet duidelijk waarom het niet als middel voor de tweede lijn wordt beschouwd en waarom niet is gekozen voor een vergelijking met eerder beoordeelde tweedelijnsmiddelen.
- De andere referent noemt de vergelijkingen voor de hand liggend op basis van de positiebepaling die de beroepsgroep heeft gegeven en verwacht dat de uitkomsten valide zijn.
- Een gelijke vergelijkende controle arm ontbreekt bij de indirecte vergelijking, die nu vergelijkt met geneesmiddelen binnen hetzelfde cluster. De referent noemt de vergelijking vergezocht en is van mening dat therapeutisch gelijkwaardig niet hetzelfde is als farmacologisch gelijkwaardig. Dit is farmacologisch lastig te verdedigen. Dat geldt ook voor het antwoord op vraag 3.
- MS is geen zeldzaam ziektebeeld, een gewone studie zou toch gedaan moeten kunnen worden.
- De referent beantwoordt de vragen 2 en 4 bevestigend.
- Verbazing is er dat ozanimod op de ARR effectiever is dan interferon (pagina 20).
- In de samenvatting worden kwantitatieve data gemist.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2020049031

### *Discussie*

- De beoordelaar geeft aan dat de geregistreerde indicatie afwijkt van fingolimod en siponimod en door de EMA is geregistreerd als eerstelijnsbehandeling. Omdat bij het Zorginstituut dezelfde twijfels speelden rondom de plaatsbepaling is er bij dit dossier gewacht op uitsluitel van de beroepsgroep dat zij voor ozanimod een plaats zagen in de eerste lijn.
- Ingebracht wordt dat de fabrikant deze lijn vermoedelijk bewust heeft gekozen.
- De keuze voor de comparators in het rapport valt te verdedigen op basis van de informatie van EMA en de behandelaren
- ZIN kan de vraag stellen aan de beroepsgroep wat er gebeurt met de geneesmiddelen in de tweede lijn wanneer dit middel een duidelijke plaats krijgt in de eerste lijn.
- Minderwaarde en meerwaarde van het middel zijn niet aan de orde en dat leidt tot een uitkomst van gelijke waarde.
- De GRADE-tabel is volgens meerdere WAR leden een gemis. Echter geeft het Zorginstituut aan dat het bij een 1A-beoordeling niet gebruikelijk is een GRADE-tabel te gebruiken.
- Interferon bèta is op sommige plekken niet opgenomen in de tekst en tabellen en daarom is het niet duidelijk of het deel uitmaakt van de vergelijking terwijl interferon bèta wel onderdeel uitmaakt van de vergelijking in de eindconclusie. Interferon bèta ontbreekt bijvoorbeeld in de tabellen en de tekst van het hoofdstuk gebruiksgemak.