

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk middel

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 11).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA38
Virkestoffnavn: ozanimod
Handelsnavn: Zeposia
Legemiddelform: kapsler (harde)
MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
Kommentar:
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer endetarm (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan også angripe hele tykktarmen. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet er som oftest svingende, men kan også være kontinuerlig, og med varierende alvorlighetsgrad. Sykdommen forårsaker blant annet sårdannelse i tarmens slimhinne som gir blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimet diaré, magesmerter, hyppig avføring og nedsatt allmenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer (f. eks. leddsmarter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett). Debutalder, sykdomsutbredelse og -aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt regnes som en autoimmun sykdom. Årsaken til ulcerøs kolitt kan også være delvis genetisk. Tidligere så man at pasienter med ulcerøs kolitt hadde økt risiko for å utvikle tykktarmskreft, men med dagens behandlinger ser det ut til at denne risikoen er redusert. Ulcerøs kolitt kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 2-3 per 1 000 personer og insidensen er ca. 14 per 100 000 per år i Norge. Det anslås at ca. 15 000 individer har denne sykdommen i Norge (3-6).

Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen avhenger av sykdomsaktivitet og -utbredelse, og har som mål å gi rask symptomlindring og kontroll av betennelsen. Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall. Behandlingen må individualiseres. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (kolektomi; fjerner deler av eller hele tykktarmen).

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid), ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid). Ved uttalte symptomer kan kortvarige kurer med peroral glukokortikoid-behandling (prednisolon) være indisert. Intermitterende glukokortikoid- eller mesalazin-klyster/stikkpiller kan brukes enten alene eller samtidig med peroral medisiner. Intravenøs glukokortikoid-behandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoid-behandling eller glukokortikoid-avhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliximab), interleukinhemmer (ustekinumab), og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (>6 måneder). Vedolizumab er et behandlingsalternativ ved utilstrekkelig effekt (primær non-respons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering (3-6).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av bl.a. ulcerøs kolitt (LIS-2006 TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Virkningsmekanisme	Ozanimod er en sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator, som bindes selektivt til S1P-reseptor subtype 1 og 5. Mekanismen bak ozanimods terapeutiske effekter er ukjent, men kan omfatte reduksjon av lymfocyttnigrasjon til f.eks. sentralnervesystemet (CNS) og tarm, og gjennom dette føre til redusert sykdomsaktivitet (2).
Tidligere godkjent indikasjon	Ozanimod (Zeposia) er allerede godkjent til behandling av voksne pasienter med attakkvis multipel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske funn eller billediagnostiske funn (2).
Mulig indikasjon	Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk middel (11)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk fase III studie (TRUENORTH), som oppsummert under. TRUENORTH-studien er en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie bestående av to deler/faser; en induksjonsfase (10 uker) og en påfølgende vedlikeholdsfase (42 uker), totalt 52 ukers behandlingstid. Pasienter som kvalifiserer for dette kan deretter gå videre til å delta i en åpen, langtidsforlengelsesstudie, der alle pasientene blir behandlet med aktivt studielegemiddel.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) 12-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6-12), som allerede mottar behandling for sykdommen (5-ASA, kortikosteroider [prednison, budesonid]) (n=1012)	Ozanimod 1 mg	Placebo	Periode 1 (induksjonsfasen): klinisk remisjon ved uke 10 i studien Periode 2 (vedlikeholdsfasen): klinisk remisjon ved uke 52 i studien (begge målt vha. Mayo-score)	NCT02435992 ; EudraCTnr 2015-000319-41; RPC01-3101; TRUENORTH; Fase III	Studien er avsluttet (juni 2020)
Pasienter (begge kjønn) ≥12 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6-12), som tidligere har deltatt i bl.a. hovedstudien nevnt over (TRUENORTH) (n=890)	Ozanimod 1 mg	n.a.	1. Evaluere langtids-sikkerhet (bivirkninger) etter opptil 6 års behandling 2. Evaluere langtids-effekt (målt vha. Mayo-score, ulike komponenter) etter opptil 6 års behandling	NCT02531126 ; EudraCTnr 2015-001600-64; RPC01-3102; Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet februar 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden har relativt nylig vært til nasjonal metodevurdering, men med en annen indikasjon (relapserende remitterende multippel sklerose; RRMS). Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2019_101). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (ulcerøs kolitt) har vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2014_037; ID2018_029 og ID2019_037). I tillegg er en annen behandlingsmetode som omfatter ulcerøs kolitt foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2021_014).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonal -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7,8). - Det er registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering (9).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,10).

4. Referanser

- 1) Ozanimod: Moderate-to-severe active ulcerative colitis. Specialist Pharmacy Service, NHS. (04.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ozanimod/>
- 2) Preparatomtale (SPC): Zeposia (ozanimod). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_no.pdf
- 3) Ulcerøs kolitt. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 12.12.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt/>
- 4) Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 12.12.2020). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
- 5) Ulcerøs kolitt. Helsebiblioteket.no. (Publisert 07.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>
- 6) Ulcerøs kolitt (T12.6.1). Norsk legemiddelhåndbok. (Oppdatert 06.03.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>
- 7) Lucaci LA, Seicean R, Seicean A. Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? - a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(6):669-677. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/9a21b30eae5ef628b07f8488add829e7ac1f0187>
- 8) Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. Int J Clin Pharm. 2018;40(6):1411-1419. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/72c72256ceeae101b9a3474c48fea16ad6648177>
- 9) Ozanimod for treating moderate to severe ulcerative colitis [ID3841]. Proposed [GID-TA10732]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10732>
- 10) Ozanimod for moderate to severe ulcerative colitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 8531. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ozanimod-for-moderate-to-severe-ulcerative-colitis/>
- 11) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 25-29 January 2021, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden