



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Bimzelx (bimekizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej (ICD-10:L40.0)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.31.2022

Data ukończenia: 1 września 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vedim Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vedim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vedim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców Vedim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte Vedim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vedim Sp. z o.o. oraz Janssen-Cilag.

Wykaz wybranych skrótów

AAD-NPF	Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy Plackowatej (ang. American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation)
ADA	adalimumab
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
BETA-PSO	Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis
BIM / BIME	bimekizumab
BRO	brodalumab
BSA	parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą (ang. Body surface area)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
cDLQI	Ocena zaawansowania łuszczycy, skala zaadaptowana dla dzieci (ang. Children Dermatology Life Quality Index)
CER	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DLQI	skala oceny zaawansowania łuszczycy (ang. Dermatology Life Quality Index)
EADV	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (ang. European Academy of Dermatology and Venereology)
EDF	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. European Dermatology Forum)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSD	French Society of Dermatology
GUS	guselkumab
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

i.v.	podanie dożylnie (ang. intravenous)
IBD	choroby zapalne jelit (ang. inflammatory bowel diseases)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IGA	Investigators' Global Assessment
IKS	iksekizumab
INF	infliskymab
IPC	Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy (ang. International Psoriasis Council)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MET	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang network meta-analysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PASI	skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. Psoriasis Area and Severity Index)
PBAC	Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia) (ang. psoralen ultra-violet A)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RIS	ryzankizumab
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podanie podskórne (ang. subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEK	sekukinumab
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIL	tildrakizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Miejsce wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej pacjenta	28
3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	43
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	44
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	61

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	61
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	64
4.3.	Komentarz Agencji	65
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	67
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	75
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	81
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	82
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	82
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	83
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	84
5.4.	Komentarz Agencji	84
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	86
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	90
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	92
6.4.	Komentarz Agencji	93
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	95
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	96
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	99
11.	Kluczowe informacje i wnioski	100
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	105
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	106
14.	Źródła.....	107
15.	Załączniki.....	110

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.06.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1073.2022.10.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618,
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela

Wnioskodawca

VEDIM Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8,
00-380 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.06.2022 r., znak PLR.4500.1073.2022.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 24.06.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.07.2022 r., znak OT.4231.31.2022.KDe.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.08.2022 r. pismem z dnia 18.08.2022 r., znak MA/92/08/2022.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED] Warszawa, 16.08.2022 r., Wersja 1.1;
- Analiza ekonomiczna dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Bimzelx (bimekizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.31.2022.KDe.8.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618
Kod ATC	L04AC21 (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin)
Substancja czynna	bimekizumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” (patrz: rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
Dawkowanie	Zalecana dawka do stosowania u pacjentów dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 320 mg (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.
Droga podania	W przypadku pacjentów, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	W przypadku niektórych pacjentów o masie ciała ≥ 120 kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), oprócz wnioskowanego produktu leczniczego (wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczony jest również produkt leczniczy Bimzelx w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w ampułko-strzykawce, o zawartości bimekizumabu wynoszącej 160 mg w 1 ml roztworu.

Źródło: ChPL Bimzelx, zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 2021 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego
Status leku sierocznego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta – konieczność dodatkowego monitorowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Bimzelx

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bimzelx (bimekizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. [REDACTED]</p> <p>2. [REDACTED]</p>

	<p>[Redacted text]</p> <p>3. [Redacted text]</p> <p>4. [Redacted text]</p> <p>5. [Redacted text]</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Adekwatna odpowiedź na leczenie</p>	<p>1. [Redacted text]</p> <p>2. [Redacted text]</p>
<p>Kryteria i warunki zmiany terapii</p>	<p>1. [Redacted text]</p> <p>2. [Redacted text]</p> <p>3. [Redacted text]</p> <p>4. [Redacted text]</p> <p>5. [Redacted text]</p>

<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1. [Redacted]</p> <p>2. [Redacted]</p> <p>3. [Redacted]</p>
<p>Czas leczenia w programie</p>	<p>1. [Redacted]</p> <p>2. [Redacted]</p> <p>3. [Redacted]</p>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>1. [Redacted]</p> <p>2. [Redacted]</p> <p>3. [Redacted]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1. [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie aktualnego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym BIM, [Redacted]

Produkt leczniczy Bimzelx (bimekizumab) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10 (L 40) – łuszczyca (psoriasis)

Definicja

Łuszczyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Przyczyna łuszczycy pozostaje ciągle nie w pełni wyjaśniona. Na rozwój choroby mają wpływ czynniki:

- genetyczne – m.in. polimorfizm genu HLA-Cw6;
- immunologiczne – zaburzenia funkcjonowania zlokalizowanych w naskórku komórek Langerhansa oraz mechanizmy zależne od limfocytów T, zwłaszcza subpopulacji Th1 i Th17;
- środowiskowe – infekcje, niektóre leki (m.in. przeciwmalaryczne, beta-blokery, cymetydyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne), stres, palenie tytoniu, picie alkoholu, ciąża i poród, menopauza.

Wyróżnia się 2 typy łuszczycy zwykłej:

- typ I wykazuje silny związek z predyspozycją genetyczną, rozpoczyna się zwykle przed 40. rokiem życia, często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, cechuje go cięższy przebieg w porównaniu z typem II, trudniej reaguje na leczenie;

- typ II to tzw. łuszczyca dorosłych, zaczyna się zazwyczaj między 50. a 70. rokiem życia.

Dziedziczenie łuszczyca ma charakter wielogenowy. Ryzyko zachorowania na łuszczycę dziecka zdrowych rodziców wynosi 1–2%, gdy na łuszczycę choruje jedno z rodziców wzrasta do 10–20%, przy obojgu rodzicach chorych na łuszczycę sięga 50–70%.

Źródło: mp.pl (dostęp 2.08.2022 r.)

Klasyfikacja

Łuszczyca jest najczęściej rozpoznawaną chorobą dermatologiczną. Jej rodzaje różnią się wyglądem, lokalizacją, intensywnością zabarwienia wykwitów, charakterem łuski.

- **Łuszczyca zwyczajna (plackowata)** występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry, zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie, rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach, czy brzuchu.

Autorzy wytycznych PTD 2020 podają, że „nie ma pełnej zgodności w sprawie podziału łuszczyca zwykłej w zależności od ciężkości choroby, choć w ostatnich latach utrwaliła się tzw. reguła dziesiątek, zgodnie z którą za łuszczycę łagodną uznaje się te przypadki choroby, w których zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni skóry (body surface area – BSA < 10%) i ich nasilenie określone wskaźnikiem PASI (Psoriasis Area and Severity Index) nie przekracza 10 pkt, a negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów oceniony według wskaźnika DLQI (Dermatology Life Quality Index) jest mniejszy niż 10 pkt. Spełnienie jednego kryterium (czyli BSA \geq 10% lub PASI \geq 10 pkt, lub DLQI \geq 10 pkt) upoważnia do rozpoznania łuszczyca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (...). Ocenę ciężkości łuszczyca można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA, szczególnie w przypadku chorych, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI albo odmawiają jego wypełnienia.”

- Łuszczyca krostkowa – zajęta zmianami skóra jest czerwona, opuchnięta i pokryta krostami z wydzieliną ropną. Ten rodzaj łuszczyca występuje w dwóch postaciach: uogólnionej (jest to jedna z najcięższych postaci łuszczyca) i miejscowej (na dłoniach i stopach).
- Łuszczyca stawowa, czyli łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) – manifestuje się przewlekłym zapaleniem stawów z łuszczycą lub bez łuszczyca skóry.
- Łuszczyca paznokci może współistnieć ze zmianami skórnymi lub stanowić jedyny objaw choroby. Jej objawem jest naporstkowanie – w płytce paznokciowej powstają punktowe wgłębienia ułożone liniowo lub przypadkowo.
- Łuszczyca kropelkowa (kropelkowata) – zmiany mają kształt niewielkich grudek na czubku głowy, kończynach, czy tułowiu. Może pojawić się po infekcjach, najczęściej gardła.
- Łuszczyca wysiękowa (odwrócona) występuje w fałdach skórnych (pod pachami, w pachwinach, pod biustem).
- Łuszczyca owłosionej skóry głowy – ostro odgraniczone, czerwone plamy lub tarczki pokryte srebrzystymi łuskami mogą wychodzić poza owłosioną skórę głowy, na czoło, kark i uszy. Towarzyszy im świąd. Zmiany mogą być mylone z łojotokowym zapaleniem skóry lub grzybicą.

Źródło: mp.pl, PTD 2020 (dostęp 2.08.2022 r.)

Epidemiologia

Dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczyca w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Według danych z MZ z 2019 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na 28,2 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności.

Źródła: mp.pl (dostęp 2.08.2022 r.), MPZ 2020

Rokowanie

Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Powoduje poczucie stygmatyzacji i nierzadko przyczynia się do zaburzeń lękowych, depresji i nałogów. Chorzy mają ograniczenia sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego.

Zwraca się także uwagę, że łuszczyca predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

Źródło: PTD 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: L40.0 (wraz z rozszerzeniami) w latach 2014-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów							
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
ICD-10: L40.0	352	454 (158)	552 (165)	692 (212)	832 (213)	1 133 (366)	1 356 (298)	2 018 (680)

* suma pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L40.0; w nawiasie liczba nowo włączonych pacjentów

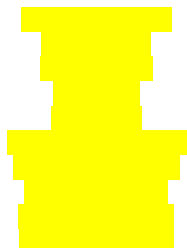
W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycki plackowatej”, poszczególnymi terapiami w latach 2019-2021.


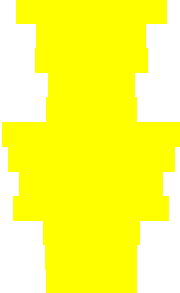
Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycki plackowatej”, poszczególnymi terapiami, na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2019 r.	2020 r.	2021 r.
adalimumab	411	389	514
certolizumab pegol	–	–	20
etanercept	15	25	59
guselkumab	–	4	145
infliksimab	175	138	116
Iksekizumab	122	229	347
risankizumab	–	39	256
sekukinumab	162	271	391
ustekinumab	305	310	308

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 7. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Płk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa
 Obecna liczba chorych w Polsce	„ok. 500 leczonych w programie B.47 – dane szacunkowe, dokładne dane można uzyskać z SMPT (NFZ)”	„Ok 240 000 (szacunkowo w Polsce – pacjenci z ciężką łuszczycą) 3 151 (wszyscy i w programie B47) Umiarkowana ok 25% – 787 osób 2 390 (w toku leczenia – 597 osób)”	„800”

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Płk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„ok. 100 rocznie rozpocznie leczenie w B.47 Przyrost jest przewidywalny”	„650 osób rozpoczęło leczenie w B47 w okresie 01.01.2021 – 01.01.2022 Umiarkowana ok 150 os”	„300”
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 20%, 20 pacjentów II rok – 30%, 30 pacjentów”	„I rok: 10% (procent bimekizumab vs wszystkie dostępne leki) II rok: 15%”	„I rok: 30% II rok: 40%”
	Źródło powyższych informacji	„Oszacowanie własne”	„Szacunki w oparciu o aktualne dane z SMPT pozyskane od Zespołu Koordynującego”	„Szacunkowe dane oparte na analizie informacji pozyskanych z SMPT”
	Obecna liczba chorych w Polsce	„230 pacjentów”	„Ok 240 000 (szacunkowo w Polsce- pacjenci z ciężką łuszczycą) 3 151 (wszyscy i w programie B47) Ciężka ok 25% - 2 364 osób 2 390 (w toku leczenia – 1 793 osoby)”	„1600”
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„ok. 600 rocznie rozpocznie leczenie w B.47”	„650 (tyle osób rozpoczęło leczenie w B47 w okresie 01.01.2021 – 01.01.2022) Ciężka ok 500 osób”	„900”
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok: 110 II rok: 130	„I rok: 10% II rok: 15%	„I rok: 15% II rok: 20%”
	Źródło powyższych informacji	„Oszacowanie własne”	„Szacunki w oparciu o aktualne dane z SMPT pozyskane od Zespołu Koordynującego”	„Szacunkowe dane oparte na analizie informacji pozyskanych z SMPT”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl>;
- Medycyna Praktyczna (MP), <http://www.mp.pl>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <https://www.eadv.org>;
- European Dermatology Foundation (EDF), <https://www.euroderm.org/>;
- International Psoriasis Council (IPC), <https://www.psoriasisCouncil.org/>;
- National Psoriasis Foundation (NPF), <https://www.psoriasis.org/>;
- Group for research And Assessment of Psoriasis And Psoriatic Arthritis (GRAPPA), <https://www.grappanetwork.org>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk>;

- British Association of Dermatologists, <http://www.bad.org.uk>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk>;
- American Academy of Dermatology (AAD), <https://www.aad.org/>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- National Health and Medical Research Council (NHRC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>.

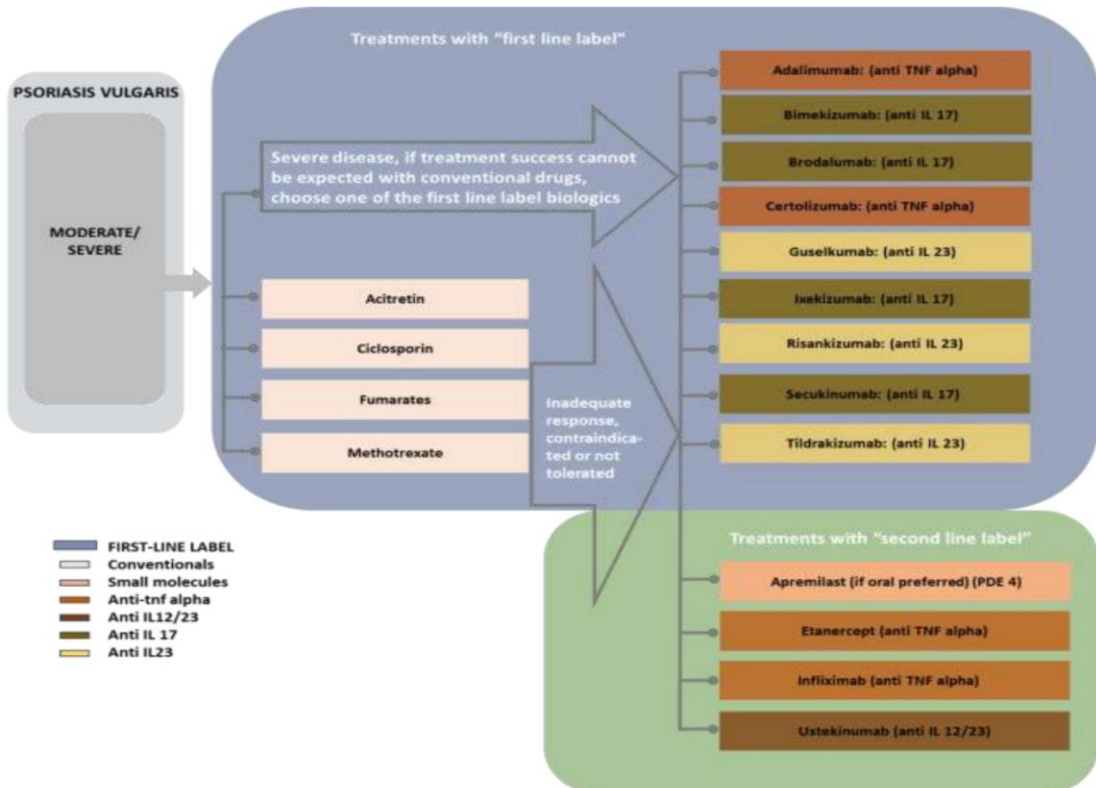
Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 02.08-03.08.2022 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania: polskie z 2020 r. (PTD), europejskie z 2022 r. (EuroGuiDerm), brytyjskie z 2020 r. (BAD) i 2017 r. (NICE), belgijskie z 2020 r. (BETA-PSO), francuskie z 2018 r. (FSD) oraz amerykańskie z 2019 r. (AAD-NPF).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2020 (Polska)</p>	<p><u>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące łuszczycy</u></p> <p>Chorzy z łuszczycą łagodną mogą być leczeni tylko lekami miejscowymi, natomiast pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej powinni otrzymać dodatkowo leki ogólne lub fototerapię.</p> <p>Leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyn ku udaje się uzyskać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI-90); • redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 75% (brak uzyskania PASI-90) oraz jednoczesną redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt. <p>Brak uzyskania satysfakcjonującej poprawy w czasie 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (redukcja PASI < 75% lub uzyskanie PASI-75 przy utrzymującym się obniżeniu jakości życia DLQI > 5 pkt) lub istotne pogorszenie łuszczycy w czasie terapii (wzrost punktacji PASI o ≥ 25%) powinno być wskazaniem do modyfikacji leczenia (zwiększenia dawki stosowanego leku, zamiana lub dołączenie innej terapii).</p> <p><u>Łuszczycą zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u></p> <p>Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników: PASI, BSA lub DLQI, pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt. Pacjent powinien otrzymać fototerapię lub leczenie ogólne, a leczenie miejscowe ma znaczenie wspomagające.</p> <p><u>Leczenie miejscowe</u></p> <p>Leki stosowane zewnętrznie, w przypadku łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej, powinny być stosowane jako uzupełnienie fototerapii lub leczenia ogólnego.</p> <p><u>Fototerapia i fotochemoterapia</u></p> <p>Ze względu na dużą skuteczność oraz niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych fototerapia stanowi obecnie jedną z podstawowych metod leczenia bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli nie ma przeciwwskazań do jej zastosowania, warto rozważyć wdrożenie fototerapii u pacjentów z łuszczycą plackowatą, umiarkowaną do ciężkiej oraz u pacjentów z łuszczycą o łagodnym nasileniu, jeśli nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego. W leczeniu zmian łuszczycowych można stosować: fotochemoterapię z wykorzystaniem psolarenów (PUVA), fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm lub fototerapię szerokopasmowym UVB.</p> <p><u>Leczenie ogólne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (MTX) – wykazujący stosunkowo dobrą tolerancję i skuteczność w leczeniu łuszczycy; ocenia się, że zadowalający efekt terapeutyczny na MTX uzyskuje się u około 50–60% chorych na łuszczycę zwykłą; • cyklosporyną A (CyA) – zgodnie z rekomendacjami europejskimi w łuszczycy CyA jest obecnie zalecana głównie w sytuacjach, kiedy przewidziane jest krótkotrwałe leczenie (nie dłużej niż 3-6 mies.), które ma na celu szybkie uzyskanie poprawy; • acytretyna – jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej, może być także stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • glikokortykosteroidy stosowane ogólnie – nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów ogólnie u pacjentów z łuszczycą zwyczajną, gdyż wiąże się to z ryzykiem wywołania uogólnionej łuszczycy krostkowej, zwłaszcza

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>po odstawieniu leczenia. Krótko działające glikokortykosteroidy podawane ogólnie (np. hydrokortyzon) mogą być stosowane doraźnie w terapii najcięższych postaci łuszczycy (erythrodermii łuszczycowej, uogólnionej łuszczycy krostkowej) do czasu uzyskania efektu terapeutycznego innych leków ogólnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • apremilast – jest wskazany w leczeniu łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, stanowi jedną z podstawowych opcji terapeutycznych w łuszczycy (brak refundacji w Polsce); • estry dimetylowe kwasu fumarowego (fumarany dimetylu) – są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej, w Polsce do leczenia łuszczycy zarejestrowany jest ester dimetylowy kwasu fumarowego, który jest prolekiem szybko przekształcającym się do monometylofumaranu i stanowi jedną z istotnych opcji terapeutycznych w łuszczycy (brak refundacji w Polsce). <p><u>Leki biologiczne</u></p> <p>Leki biologiczne poprzez celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej mają bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Umożliwia to uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Leczenie pacjentów, którzy mają wskazania do tej metody terapeutycznej, powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu (inhibitory TNF) – ich dobór powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego, doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie oraz specyficzną sytuację pacjenta. Inhibitory TNF stosowane są w medycynie od ponad 20 lat i nie powinny być już traktowane jako leki innowacyjne, ale jako standard terapeutyczny, który powinien być dostępny dla pacjentów chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej, również w ramach leczenia w lecznictwie otwartym. Inhibitory TNF dostępne w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> ○ infliximab – zaleca się stosowanie go razem z MTX; ○ etanercept; ○ adalimumab; ○ golimumab (jest zarejestrowany wyłącznie w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów); ○ certolizumab pegol. • Leki blokujące interleukinę 17 – w Europie zarejestrowano 2 przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17A i 1 przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekukinumab (blokuje IL-17A); ○ iksekizumab (blokuje IL-17A); ○ brodalumab (blokuje receptor dla IL-17). <p>Według autorów wytycznych PTD, prawdopodobnie wkrótce rejestrację uzyska także bimekizumab (blokujący IL-17A i IL-17F).</p> • Leki blokujące interleukinę 12 i interleukinę 23 <ul style="list-style-type: none"> ○ ustekinumab (blokuje IL-12/23); ○ guselkumab (blokuje IL-23); ○ ryzankizumab (blokuje IL-23); ○ tildrakizumab (blokuje IL-23). • Leczenie skojarzone – chorzy na łuszczycę otrzymujący leczenie ogólne mogą jednocześnie stosować leki miejscowe. W przypadku klasycznych leków ogólnych żadna terapia skojarzona (z wyjątkiem Re-PUVA) nie została formalnie zaaprobowana przez ekspertów z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa danej kombinacji i związane z tym znacząco zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Tradycyjne leki ogólne mogą być natomiast łączone z leczeniem biologicznym w celu zwiększenia skuteczności terapii, zmniejszenia ryzyka immunogenności lub poprawy długotrwałych wyników. W takich przypadkach pacjenci wymagają ściślejszej kontroli ze względu na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia powłok infekcyjnych. <p>Zgodnie z zaleceniami wielu ekspertów i rekomendacjami międzynarodowymi (National Psoriasis Foundation Medical Board's recommendations to vaccinate adult patients on systemic immunosuppressive therapy for psoriasis) wskazane jest szczepienie przeciwko grypie i w razie uznania konieczności przeciwko pneumokokom u chorych z ciężkim przebiegiem łuszczycy, przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Autorzy wytycznych podkreślili, iż przedstawione zalecenia PTD mają być przede wszystkim pomocą i wskazówką dla lekarzy co dzień zajmujących się chorymi na łuszczycę, nie obejmują jednak wszystkich możliwych sytuacji klinicznych. Ostateczna decyzja dotycząca zastosowania danego leczenia lub wdrożenia postępowania diagnostycznego pozostaje w rękach lekarza mającego bezpośredni kontakt z pacjentem.</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
EuroGuiDerm 2022 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego łuszczycy</p> <p><u>Rozpoczęcie i wybór leczenia systemowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby przy wyborze systemowego leczenia umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy wziąć pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, choroby współistniejące oraz czynniki

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																								
	<p>indywidualne pacjenta. Należy także uwzględnić obowiązujące w danym kraju przepisy refundacyjne (rekomendacja silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia systemowego u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (rekomendacja silna). • W przypadku większości pacjentów, którzy wymagają leczenia systemowego, zalecane jest rozpoczęcie terapii od „konwencjonalnych” leków systemowych jako leczenia pierwszego rzutu (rekomendacja silna). • W przypadku ciężkiej choroby, gdy nie można oczekiwać wystarczającego powodzenia leczenia przy użyciu konwencjonalnego leczenia, sugeruje się rozpoczęcie leczenia biologicznego jako leczenia pierwszego rzutu – zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi przez EMA, tj. należy leki, które zostały zarejestrowane przez EMA do stosowania w ramach I linii leczenia (rekomendacja słaba). • Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia biologicznego, jeśli konwencjonalne środki ogólnoustrojowe nie spowodowały wystarczającej odpowiedzi na leczenie, są przeciwwskazane lub nie tolerowane (rekomendacja silna). • Sugeruje się stosowanie apremilastu, jeśli pożądane jest leczenie doustne, a „konwencjonalne” środki ogólnoustrojowe okazały się nieskuteczne lub jeśli są przeciwwskazane lub nie tolerowane (rekomendacja słaba).  <p>Ryc. 1. Przegląd opcji leczenia łuszczycy plackowatej wg EuroGuiDerm na podstawie wskazań zarejestrowanych przez EMA</p> <p>Tabela 9. Przegląd opcji leczenia „biologicznego” i ocena ekspercka ich przydatności w określonych chorobach współistniejących / stanach (siatka decyzyjna) [kolor ciemnozielony: rekomendacja silna, kolor jasnozielony: rekomendacja słaba, kolor pomarańczowy: słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji, kolor czerwony: silna rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja</th> <th>Współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów</th> <th>Choroba Leśniowskiego-Crohna</th> <th>Wrzodziejące zapalenie okrężnicy</th> <th>Zaawansowa niewydolność serca</th> <th>Choroba niedokrwienne serca</th> <th>Gruźlica</th> <th>Ciąża</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>APR</td> <td></td> <td></td> <td>terapia II wyboru</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ETA</td> <td>w przypadku braku</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>INF</td> <td>odpowiedzi na leczenie MTX</td> <td>terapia I wyboru</td> <td>terapia II wyboru</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Substancja	Współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy	Zaawansowa niewydolność serca	Choroba niedokrwienne serca	Gruźlica	Ciąża	APR			terapia II wyboru					ETA	w przypadku braku							INF	odpowiedzi na leczenie MTX	terapia I wyboru	terapia II wyboru					ADA							
Substancja	Współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy	Zaawansowa niewydolność serca	Choroba niedokrwienne serca	Gruźlica	Ciąża																																		
APR			terapia II wyboru																																						
ETA	w przypadku braku																																								
INF	odpowiedzi na leczenie MTX	terapia I wyboru	terapia II wyboru																																						
ADA																																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje							
	CER							Preferowana terapia biologiczna
	UST		terapia II wyboru					
	SEK							
	IKS							
	BRO							
	BIM							
	GUS	w przypadku braku odpowiedzi na leczenie MTX	Terapia II wyboru, gdy leczenie anti-TNF- α nie jest odpowiednie					
	TIL							
	RIS							
	<p>APR – apremilast; ETA – etanercept; INF – infliksimab; ADA – adalimumab; CER – certolizumab; UST – ustekinumab; SEK – sekukinumab; IKS – iksekizumab; BRO – brodalumab; BIM – bimekizumab; GUS – gusekumab; TIL – tildrakizumab; RIS – Risankizumab.</p> <p><i>Siła rekomendacji: rekomendacja silna – na korzyść stosowania danej substancji / danego postępowania, większość osób wybrałaby tę substancję / dane postępowanie, w większości sytuacji klinicznych zalecenie może być przyjęte jako zasada postępowania; rekomendacja słaba – na korzyść stosowania danej substancji / danego postępowania, dużo osób wybrałoby tę substancję / dane postępowanie, ale część nie, należy przeprowadzić dyskusję / potrzeba wielu opinii ekspertów by stosować dane zalecenie; brak rekomendacji – aktualnie nie można wydać zalecenia za lub przeciw interwencji (np. brak wiarygodnych dowodów, sprzeczne wyniki itp.); słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji – dużo osób nie wybrałoby tej substancji / danego postępowania; silna rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji – większość osób nie wybrałoby tej substancji / danego postępowania, to zalecenie można przyjąć jako zasadę w większości sytuacji klinicznych.</i></p>							
BAD 2020 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia biologicznego w łuszczycy</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lekami biologicznymi powinna być stosowana u pacjentów wymagających terapii systemowej, po niepowodzeniu leczenia metotreksatem i cyklosporyną (lub gdy terapia tymi lekami nie była tolerowana lub przeciwwskazana), u których łuszczycza wywiera poważny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne oraz społeczne (na przykład, wynk formularzy DLQI lub cDLQI > 10, klinicznie istotne objawy depresji/ stanów lękowych) oraz spełniających co najmniej 1 z poniższych kryteriów (rekomendacja silna): <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany łuszczycowe są rozległe (zdefiniowane jako: BSA > 10% lub PASI \geq 10); ○ występują zlokalizowane ogniska choroby z silnymi objawami, silnie wpływające na funkcjonowanie i/lub poziom komfortu życia pacjenta (np.: łuszczycza paznokci, lub zajęcie innych trudnych do leczenia i poważnie wpływających na funkcjonowanie pacjenta miejsc takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy stóp, stawy oraz genitalia). • Leczenie biologiczne można włączyć na wcześniejszym etapie leczenia (np.: gdy leczenie metotreksatem było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane) u pacjentów, którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (definiowaną jako > 50% wyjściowego nasilenia choroby w ciągu 3 miesięcy od zakończenia jakiegokolwiek leczenia) (rekomendacja słaba). <p><u>Terapie biologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem lub wprowadzeniem zmian w leczeniu biologicznym należy wziąć pod uwagę zarówno łuszczycę, jak i łuszczycowe zapalenie stawów i zarządzać leczeniem w konsultacji z reumatologiem (rekomendacja silna). • Wybór terapii należy dostosować do danego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki związane z łuszczycą (np. cel terapii, fenotyp i aktywność choroby, wyniki wcześniejszego leczenia), czynniki osobnicze (np. wiek, choroby współistniejące, preferencje pacjenta), koszty terapii (rekomendacja silna). • Jako terapię pierwszego rzutu u dorosłych z łuszczycą, którzy spełniają kryteria do leczenia biologicznego, można zastosować jakąkolwiek z obecnie zarejestrowanych terapii biologicznych* (rekomendacja silna). • W przypadku, gdy pacjent nie zareagował na pierwszą terapię biologiczną, należy zastosować jakąkolwiek z obecnie zarejestrowanych terapii biologicznych* (rekomendacja silna). • U pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, jako terapię pierwszego rzutu leczenia biologicznego 							

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>należy zaproponować terapię antagonistami TNF* (rekomendacja silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć zastosowanie etanerceptu u osób, u których wskazane jest zastosowanie antagonistów TNF, a inne dostępne terapie biologiczne były nieskuteczne lub nie można ich zastosować, lub u pacjentów, w przypadku których ważny jest krótki okres półtrwania leku (rekomendacja słaba). • Infliksymab należy zastosować u osób z bardzo ciężką chorobą lub w przypadku, gdy inne dostępne terapie biologiczne były nieskuteczne lub nie mogą być stosowane, lub gdy priorytetem jest dawkowanie zależne od masy ciała (rekomendacja silna). • U dorosłych pacjentów należy rozważyć zwiększenie dawki lub skrócenie odstępu między leczeniem biologicznym w przypadku: gdy niewystarczająca odpowiedź na leczenie może być spowodowana niewystarczającą ekspozycją na lek (np. u osób otyłych, u pacjentów, u których łuszczyca nawraca podczas cyklu leczenia i/lub jeśli wiadomo, że poziom leku jest subterapeutyczny). Należy wziąć pod uwagę, że zwiększenie dawki może być związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji/zdarzeń niepożądanych, a także stosowanie wyższych dawek może być dawkowaniem pozarejestrycyjnym (rekomendacja słaba). • W przypadku braku odpowiedzi na terapię biologiczną II lub kolejnej linii, należy zrewidować cele leczenia, skonsultować się z dermatologiem doświadczonym w prowadzeniu terapii biologicznych oraz: zweryfikować stosowanie się pacjenta do zaleceń, sprawdzić, czy ekspozycja na lek jest odpowiednia, zoptymalizować terapię wspomagającą (np. przejście z metotreksatu doustnego na metotreksat podskórny), zastosować alternatywny lek biologiczny, zastosować alternatywne lub uzupełniające metody terapii niebiologicznej (np. leczenie miejscowe w warunkach szpitalnych, fototerapia lub terapie systemowe) (rekomendacja silna). • W przypadku zmiany standardowej terapii na leczenie biologiczne należy (rekomendacja słaba): <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku stabilnej choroby należy zachować miesiąc odstępu między ostatnią dawką aktualnie standardowej ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej łuszczycy (z wyjątkiem metotreksatu) a planowaną datą rozpoczęcia leczenia biologicznego; ○ rozpocząć terapię biologiczną bez okresu wypłukiwania leku u osób przyjmujących metotreksat lub u osób stosujących inne terapie, jeśli prowadziłoby to do niestabilnej choroby; ○ gdy nie można przerwać standardowej, ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej (np. u osób, u których zaostrzenie choroby byłoby poważne lub niebezpieczne), należy zrationalizować stosowanie terapii i przerwać ją tak szybko, jak to możliwe (np. po uzyskaniu minimalnej odpowiedzi). <p>* Komentarz analityka Agencji: w suplemencie do wytycznych BAD 2020 przedstawiono zarejestrowane leki biologiczne w leczeniu łuszczycy:</p> <p>inhibitory TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab (orientacyjny odsetek pacjentów uzyskujących PASI90 (90% redukcja zmian łuszczycowych) po 3-4 mies. terapii: 41%; prawdopodobieństwo pozostania na danej terapii przez > 1 rok: 77-81%); ○ certolizumab pegol (PASI90: 41-48%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ etanercept (PASI90: 23%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: 67-73%); ○ infl ksimumab (PASI90: 53%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: 54-74%); <p>• leki blokujące IL12/23:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ustekinumab (PASI90: 46%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: 86-92%); <p>• leki blokujące IL17:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ brodalumab (PASI90: 73%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ iksekizumab (PASI90: 72%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ sekukinumab (PASI90: 60%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); <p>• leki blokujące IL23:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ guselkumab (PASI90: 68%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ risankizumab (PASI90: 74%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ tildrakizumab (PASI90: 39%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); <p>• placebo (PASI90: 2%).</p> <p><i>Sila rekomendacji: rekomendacja silna – korzyści z interwencji przewyższają ryzyko; rekomendacja słaba – korzyści jak i ryzyko stosowania interwencji są na tym samym poziomie.</i></p>
BETA-PSO 2020 (Belgia)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego łuszczycy w różnych grupach wiekowych i w przypadku występowania wybranych chorób współistniejących</u></p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna na korzyść stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: metotreksat, acytretyna, fumaran, adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab; ○ u osób starszych (> 65 r.ż.): metotreksat, acytretyna, fumaran, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infl ksimumab, apremilast, sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, ustekinumab, guselkumab; ○ u kobiet w ciąży: certolizumab pegol; ○ u kobiet karmiących piersią: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksimab, sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ u kobiet planujących ciążę: acytretyna, cyklosporyna, apremilast. • słaba na korzyść stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: cyklosporyna; ○ u kobiet w ciąży: adalimumab, etanercept, infliksimab (nie w III trymestrze), ustekinumab (nie w III trymestrze), sekukinumab (nie w III trymestrze); ○ u kobiet planujących ciążę: fumaran, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksimab, sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, ustekinumab, guse kumab, tildrakizumab, risankizumab; • słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ u kobiet w ciąży: cyklosporyna; • silna rekomendacja przeciwko stosowaniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: acytretyna; ○ u kobiet w ciąży: acytretyna (3 lata przed), fumaran, metotreksat (6 mies. przed), apremilast; ○ u kobiet karmiących piersią: acytretyna, metotreksat, cyklosporyna, fumaran, apremilast; ○ u kobiet planujących ciążę: metotreksat (3 mies. przed); • niewystarczająca ilość informacji, niepozwalająca na wydanie informacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: apremilast, certolizumab pegol, sekukinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab; ○ u osób starszych: risankizumab, tildrakizumab; ○ u kobiet w ciąży: guse kumab, risankizumab, tildrakizumab, iksekizumab, brodalumab. <p>U pacjentów, u których już stosowano leczenie biologiczne, trwałość skuteczności leku (ang. drug survival) jest lepsze, jeśli dokonuje się zmiany pomiędzy klasami niż w obrębie biologicznych klas leków. Jednak w przypadku świadomego wyboru określonej klasy leków biologicznych, w oparciu o ich skuteczność, możliwe działania niepożądane lub obecne choroby współistniejące, dowody wskazują, że zmiana w obrębie klasy jest również dobrym rozwiązaniem, jeśli zostanie wybrany lek biologiczny o wyższej skuteczności. Według autorów wytycznych, najnowsze dane sugerują, że w przypadku nowszych leków biologicznych, na ich skuteczność i bezpieczeństwo mniejszy wpływ mają wcześniejsze niepowodzenia leczenia innymi lekami biologicznymi.</p> <p>W przypadku rozpoczęcia terapii łuszczycy lekami biologicznymi, zalecane jest kontynuowanie leczenia systemowego, jeśli pacjent nadal odnosi korzyści z leczenia. Jeśli pacjent z łuszczycą chce przerwać, a następnie wznowić leczenie systemowe, wskazane jest, aby było to możliwe, szczególnie w przypadku terapii etanerceptem i ustekinumabem. W przypadku adalimumabu, certolizumabu pegol, guselkumabu, risankizumabu i tildrakizumabu, iksekizumabu, sekukinumabu i brodalumabu dowody są mniej jasne.</p> <p>Obecnie nie ma wystarczających dowodów na poparcie zaprzestania, a następnie wznowienia leczenia innymi lekami biologicznymi, w tym adalimumabem, certolizumabem pegol i tildrakizumabem. Obecnie zaleca się ostrożność przy tym podejściu, dopóki nie będą dostępne dokładniejsze dane. W przypadku guse kumabu, risankizumabu, iksekizumabu i sekukinumabu w warunkach badań klinicznych, uzyskano obiecujące wyniki ponownego włączenia terapii po wcześniejszym odstawieniu leku, co wskazuje, że leczenie przerywane może być opcją w przypadku stosowania nowszych inhibitorów IL23/p19 i blokerami IL17.</p> <p><i>Sila rekomendacji: silna rekomendacja na korzyść stosowania – technologia jest skuteczna i nie spowoduje konkretnych szkód w danej grupie pacjentów; słaba na korzyść stosowania – technologia jest prawdopodobnie skuteczna i prawdopodobnie nie spowoduje konkretnych szkód w danej grupie pacjentów; słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu – należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści w poszczególnych przypadkach, technologia może być mniej skuteczna lub może powodować szkody w danej grupie pacjentów; silna rekomendacja przeciwko stosowaniu – technologia prawdopodobnie powoduje szkody w danej grupie pacjentów.</i></p>
NICE 2017 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w łuszczycy</p> <p>U chorych na łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, kolejnym etapem leczenia stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.</p> <p>Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥ 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub ≥ 20 (dla infliksymabu); • DLQI > 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, ksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub > 18 (dla infliksymabu); • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania. <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku infliksymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu iksekizumabu i sekukinumabu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu, ustekinumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć, gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. <p>Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach (w zależności od stosowanego preparatu). Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI.</p> <p><i>Sila rekomendacji: w miejscach, w których zostało użyte słowo „powinno” (ang. should) rekomendacja silna (ang. strong); w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (ang. consider) rekomendacja warunkowa (ang. conditional).</i></p>
FSD 2018 (Francja)	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania terapii systemowej u dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą</u></p> <p>Zgodnie z konsensusem uzyskanym na spotkaniu europejskich ekspertów, odpowiedź na leczenie w przypadku łuszczycy plackowatej uznawano za odpowiednią, jeśli skutkowało to zmniejszeniem objawów wg skali PASI o 75% (PASI75) względem wartości początkowej, lub redukcję o 50% (PASI50) wraz z uzyskaniem wyniku w skali DLQI ≤ 5. Pierwotne niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako brak odpowiedzi PASI 50.</p> <p><u>Leczenie systemowe pacjentów bez chorób współistniejących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się, aby w przypadku spełnienia przez chorego jednego z kryteriów rozpoczęcia leczenia systemowego jako preferowaną opcję terapeutyczną zaproponować metotreksat (opinia ekspertów). Wyjątki od tej zasady stanowią: pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania MTX (opinia ekspertów). W przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią oraz chorych planujących ciążę (zarówno kobiety i mężczyźni) zaleca się, aby w leczeniu tych pacjentów zamiast metotreksatu stosować cyklosporynę (Grade A). W przypadku pacjentów, u których istnieje potrzeba krótkotrwałej kontroli choroby, zaleca się, aby zamiast metotreksatu stosować cyklosporynę (Grade B). Jako terapię w ramach I linii leczenia łuszczycy można zastosować wąskopasmową fototerapię UVB (Grade A). U chorych z dużymi zmianami chorobowymi rekomenduje się terapię PUVA lub pre-PUVA (z wyjątkiem leczenia młodych kobiet) (Grade C). Dodanie acytretyny do terapii PUVA jest opcją w przypadku braku odpowiedzi na samą PUVA (Grade A). Ze względu na mniejszą skuteczność w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia, acytretyna nie powinna być zalecana w monoterapii w strategii leczenia systemowego łuszczycy plackowatej. Jednak korzystne może być zaproponowanie acytretyny jako opcji leczenia u niektórych pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu i cyklosporyny (opinia ekspertów). W wytycznych wskazano, iż we Francji leki biologiczne nie stanowią terapii pierwszego rzutu, ale stanowią opcje leczenia dla dorosłych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie standardowe terapie systemowe lub jeśli pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do tych terapii. Autorzy wytycznych zalecają, aby leki biologiczne i apremilast były przepisywane tylko w przypadku występowania przeciwwskazań, nietolerancji lub niepowodzeniu dwóch terapii systemowych, takich jak metotreksat, cyklosporyna lub fototerapia. Nie osiągnięto konsensusu co do tego, czy acytretynę należy włączyć do metotreksatu, cyklosporyny i fototerapii na liście dwóch nieudanych lub przeciwwskazanych terapii ogólnoustrojowych. Biorąc pod uwagę krótkoterminową i długoterminową skuteczność, długoterminowe oceny bezpieczeństwa i tolerancji, schematy podawania i przeżywalność dostępnych leków biologicznych, autorzy wytycznych sugerują, aby adalimumab lub ustekinumab były preferowanym lekiem pierwszego rzutu terapii biologicznej (opinia eksperta). Jeśli cele leczenia nie zostaną osiągnięte, należy rozważyć zamianę tych leków (tj. z ustekinumabu na adalimumab lub inny inhibitor TNF lub odwrotnie) lub rozpoczęcie leczenia inhibitorem IL-17 (opinia eksperta). <p><u>Leczenie systemowe pacjentów z chorobami współistniejącymi lub w specyficznych sytuacjach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w wytycznych wskazano, że w ramach I linii leczenia można stosować: fototerapię, MTX, cyklosporynę, acytretynę; w ramach II linii leczenia można stosować: inhibitory TNF (etanercept, adalimumab lub infliksimab), ustekinumab, anty-IL17 (iksekizumab lub sekukinumab), apremilast. <p><i>Sila rekomendacji: wg Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490.</i></p>
AAD-NPF 2019 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy terapiami biologicznymi</u></p> <p>Większość pacjentów z łuszczycą łagodną do umiarkowanej jest w stanie odpowiednio kontrolować chorobę wyłącznie za pomocą leków miejscowych lub fototerapii. Jednak terapie miejscowe stosowane samodzielnie lub w połączeniu z fototerapią mogą być niewystarczające u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Leki biologiczne w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami miejscowymi lub ogólnoustrojowymi charakteryzują się wysokim stosunkiem korzyści do ryzyka, dlatego są dobrym uzupełnieniem w leczeniu łuszczycy.</p> <p>W wytycznych wymieniono następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory TNF-α: <ul style="list-style-type: none"> etanercept – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (I-II, A), acytretyną (I-II, B), MTX (I-II, B), apremilastem (II, C), cyklosporyną (gdy jest to klinicznie wskazane) (II, C) lub z fototerapią UV (II, B); infl ksimab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (II, B), acytretyną (II-III, C), MTX (I-II, B), apremilastem (gdy jest to klinicznie wskazane) (II, C);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (I-III, B), acytretyną (II-III, C), MTX (I, B), apremilastem (II, C), cyklosporyną (II-III, C) lub z fototerapią UV (II, B); ○ certolizumab – w wytycznych nie wskazano, by był rekomendowaną opcją w leczeniu łuszczycy plackowatej; • Inhibitory IL-12/IL-23: <ul style="list-style-type: none"> ○ ustekinumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, III, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (II, C), acytretyną (II-III, B), MTX (I-II, B), apremilastem (II, C), cyklosporyną (III, C) lub z fototerapią UV (I, B); • Inhibitory IL-17: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekukinumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A); ○ iksekizumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A); ○ brodalumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A); • Inhibitory IL-23: <ul style="list-style-type: none"> ○ guselkumab: <ul style="list-style-type: none"> – GUS jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (I, A); – zalecana dawka guselkumabu wynosi 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach terapii: 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (I, A); – GUS jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą skóry głowy, paznokci i typu plackowatego dłoniowo-podeszwowego (I, A); ○ tildrakizumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, A); ○ risankizumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, B). <p>Pierwotne niepowodzenie definiuje się jako początkowy brak odpowiedzi na leczenie. Pierwotny brak odpowiedzi na inhibitor TNFα nie wyklucza skutecznej odpowiedzi na inny inhibitor TNFα. Niemniej jednak może zapowiadać zmniejszoną skuteczność z innymi inhibitorami TNF-a. W odniesieniu do inhibitorów IL-12/IL-23, niepowodzenie innej terapii biologicznej nie wyklucza skutecznej odpowiedzi na ustekinumab.</p> <p>Wszystkie leki biologiczne zatwierdzone do stosowania w leczeniu łuszczycy mogą utracić skuteczność u pacjenta, który początkowo pozytywnie reaguje na ten lek (niepowodzenie wtórne). Jedną z przyczyn utraty skuteczności może być obecność przeciwciał przeciwlekowych. Wykazano, że jednoczesne stosowanie metotreksatu z lekami biologicznymi w innych chorobach o podłożu immunologicznym zwiększa przeżycie leków biologicznych.</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> I – dowody dobrej jakości zorientowane na pacjenta (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla pacjentów: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, redukcja kosztów i jakość życia); II – dane naukowe zorientowane na pacjenta o ograniczonej jakości; III – inne dowody, w tym wytyczne, opinie ekspertów, studia przypadków lub dowody zorientowane na chorobę (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą odzwierciedlać poprawę wyników leczenia pacjentów lub nie).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach ukierunkowanych na pacjenta; B – zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości danych ukierunkowanych na pacjenta; C – zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studiach przypadków lub dowodach dotyczących choroby.</p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (np. metotreksatem, cyklosporyną, glikokortykosteroidami) można zastosować terapie biologiczne.

Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie wskazano preferowanych terapii biologicznych, natomiast podkreślano, iż wybór terapii należy dostosować do danego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki związane z łuszczycą (np. cel terapii, fenotyp i aktywność choroby, wyniki wcześniejszego leczenia), czynniki osobnicze (np. wiek, choroby współistniejące, preferencje pacjenta), koszty terapii (BAD 2020), a wymieniane w wytycznych możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne mają być przede wszystkim pomocą i wskazówką dla lekarzy co dzień zajmujących się chorymi na łuszczycę, nie obejmują jednak wszystkich możliwych sytuacji klinicznych (PTD 2020).

W wytycznych wymieniono następujące terapie biologiczne, możliwe do zastosowania w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej:

- inhibitory TNF- α : etanercept, infliksimab, adalimumab (FSD 2018, NICE 2017), certolizumab (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019);
- inhibitory IL-12/IL-23: ustekinumab (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019, FSD 2018, NICE 2017);
- inhibitory IL-17: sekukinumab, iksekizumab (FSD 2018, NICE 2017), brodalumab (PTD 2020, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019), **bimekizumab**¹ (EuroGuiDerm 2022);
- inhibitory IL-23: guselkumab, tildrakizumab, ryzankizumab (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019).

We wszystkich odnalezionych wytycznych odnoszono się łącznie do populacji pacjentów umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Płk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa
Technologie aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „620 pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Infliximab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „140 pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Etanercept <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „50 pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Certolizumab pegol <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „25 pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Tildrakizumab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „100 pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „20% pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Infliximab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „4% pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Etanercept <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „3% pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian, głównie populacja dziecięca” • Certolizumab pegol <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „1,5% pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian, głównie kobiety w ciąży i karmiące piersią” • Tildrakizumab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „3% pacjentów” o liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” 	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „20%” • Etanercept <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „3,2%” • Infliximab <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „3,7%” • Certolizumab <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „1,4%” • Ustekinumab <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „10,1%” • Sekukinumab <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „16%” • Iksekizumab <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „15,3” • Risankizumab <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „14,6” • Tildrakizumab <ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów aktualnie stosujących: „3,2%”

¹ BIM został zarejestrowany przez EMA 20.08.2021 r., czyli po dacie publikacji większości odnalezionych, w ramach prac nad niniejszą AWA, wytycznych.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Płk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa
	refundacją ocenianej technologii: „bez zmian”	<ul style="list-style-type: none"> • Sekukinumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „15,5% pacjentów” • Iksekizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „15% pacjentów” • Ustekinumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „10% pacjentów” • Rizankizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „14,5% pacjentów” 	
Technologia najtańsza, stosowana we wnioskowanym wskazaniu	infliksimab – „obserwacje własne”	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infliksimab • etanercept 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • etanercept • infliksimab • tildrakizumab
Technologia najskuteczniejsza, stosowana we wnioskowanym wskazaniu	tyldrakizumab – „jedyna IL-23 o najnowocześniejszym mechanizmie działania, dostępna do leczenia pacjentów z umiarkowaną łuszczycą PASI > 10, niestety z ograniczeniem czasowym trwania terapii”	<ul style="list-style-type: none"> • tyldrakizumab • sekukinumab • iksekizumab • ustekinumab • rizankizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • certolizumab • ustekinumab • sekukinumab • ksekizumab • risankizumab

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r., obecnie w ramach programu leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (kod ICD-10 L40.0) finansowane są następujące substancje: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, infliksimab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, ustekinumab oraz tyldrakizumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu – program lekowy B.47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
1050.1, blokery TNF – adalimumab					
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	452,06	474,66	380,31
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1 808,22	1 898,63	1 521,25
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	1 944,00	2 041,20	1 521,25
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	1 944,00	2 041,20	1 521,25
Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki	04052682034206	762,53	800,66	760,63
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	1 448,81	1 521,25	1 521,25
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1 448,81	1 521,25	1 521,25
1104.0, Certolizumab pegol					
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	2 957,70	3 105,59	3 105,59
1050.21, blokery TNF – etanercept - 2					

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	05909990777938	1 377,00	1 445,85	1 445,85
1050.2, blokery TNF - etanercept					
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z a koholem	05909990618255	2 754,00	2 891,70	2 154,60
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z a koholem	05909990712755	2 754,00	2 891,70	2 154,60
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1 026,00	1 077,30	1 077,30
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2 052,00	2 154,60	2 154,60
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2 052,00	2 154,60	2 154,60
1212.0, Guselkumab					
Tremfya, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 amp.-strzyk.po 1 ml	05413868113006	9234,00	9695,70	9695,70
1050.3, blokery TNF – infliksimab					
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	782,46
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	782,46
1184.0, Iksekizumab					
Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml	05909991282950	9 280,85	9 744,89	9 744,89
1211.0, Ryzankizumab					
Skyrizi, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml	2 ampulko-strzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem	08054083019277	12421,08	13042,13	13042,13
1180.0, Sekukinumab					
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	05909991203832	4 421,37	4 642,44	4 642,44
1233.0, Tyldrakizumab					
Ilumetri, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampulko-strzykawka 1 ml	08430308131700	13 250,52	13 913,05	13 913,05
1107.0, Ustekinumab					
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp-strz.	05909997077505	9 967,47	10 465,84	6 917,40

Zgodnie z treścią programu lekowego B.47, u pacjentów z PASI większym niż 10 aktualnie ze środków publicznych finansowane są: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol oraz tyldrakizumab. Natomiast tylko w postaci ciężkiej (PASI większe niż 18) finansowane są: guselkumab, iksekizumabu, sekukinumab, ustekinumab, ryzankizumab.

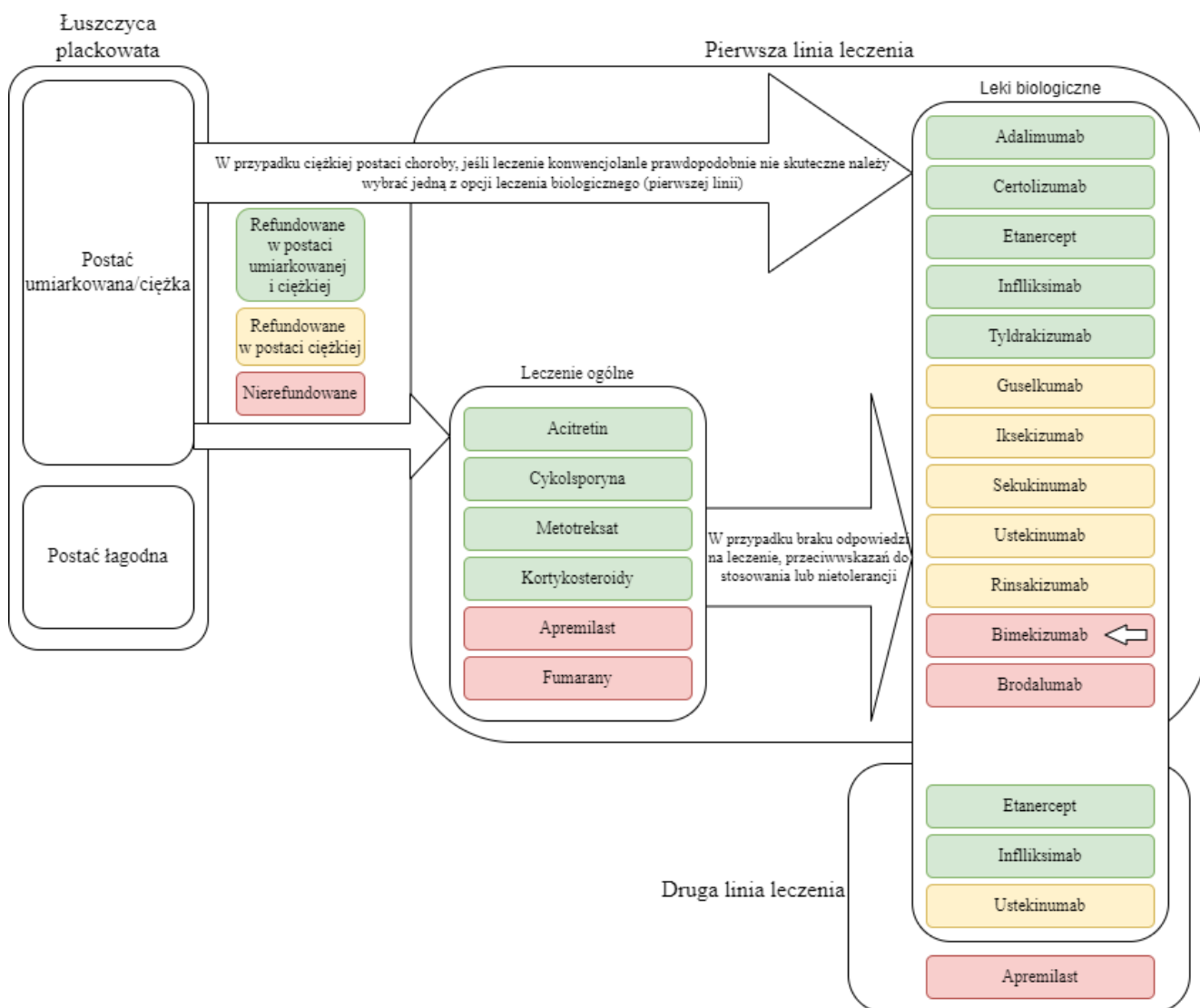
Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w leczeniu łuszczycy plackowatej, w ramach programu lekowego B.47 w latach 2019-2021 ze środków publicznych finansowane były następujące substancje: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, infliksimab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, ustekinumab (patrz też rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Natomiast ostatecznie nie zrefundowano terapii tyldrakizumabem (również dostępnym w ramach PL B.47).

3.6. Miejsce wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej pacjenta

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA) w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosuje się:

- leczenie miejscowe;
- fototerapię i fotochemioterapię (PUVA);
- leczenie ogólne oraz
- leczenie biologiczne.

Na rycinie poniżej przedstawiono ścieżkę terapeutyczną chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej.



Ryc. 2. Ścieżka terapeutyczna pacjenta z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej [PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, obwieszczenie MZ]

Ponadto, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, jako uzupełnienie fototerapii lub leczenia ogólnego, stosuje się leczenie miejscowe (leki stosowane zewnętrznie: kwas salicylowy, cygnolina (dithranol, anthralina), dziegieć (antracen, benzen, benzopiren, naftalen), kortykosteroidy, analogi lub metabolity witaminy D₃ (np. kalcitriol, kalcipotriol, takalcitol, tazaroten, takrolimus) [Langner 2000].

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Inhibitory TNF-alfa: <ul style="list-style-type: none"> adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab pegol; Inhibitory IL-17: <ul style="list-style-type: none"> sekukinumab, iksekizumab, Inhibitory IL-23:	<p>„Bimekizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym powinien być stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej. Jako kolejny lek biologiczny z grupy IL-17, obok już objętych finansowaniem ze środków publicznych sekukinumabu i iksekizumabu, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, mógłby stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla chorych spełniających kryteria włączenia do wspomnianego powyżej Programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że bimekizumab cechuje się innowacyjnym mechanizmem działania. W odróżnieniu od innych IL 17 (SEK, IKS) wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na IL-23, co powoduje, że jego zakres działania jest znacznie szerszy i wpływa na możliwość uzyskiwania przez chorych wyższych odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>Wybór zaakceptowano.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • tyltrakizumab, • guselkumab, • ryzankizumab <p>Inhibitory IL-12/23:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab 	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W praktyce klinicznej najczęściej lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia są inhibitory TNF-alfa a dopiero po nich rozważa się zastosowanie inhibitorów interleukin. Z tego powodu w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej bimekizumab będzie stosowany zamiennie z innymi inhibitorami interleukin. Analogiczne uzasadnienie przedstawione zostało w rekomendacji NICE 2021.”</p>	

Wskazane technologie są aktualnie stosowane i refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca w dalszych częściach analiz (tj. analizie klinicznej, analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet) zachował spójność komparatorów.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczącej leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego było „wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu”.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • „dorośli; • łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • chorzy, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub ○ występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC. <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p> <p>Kryteria zostały szczegółowo doprecyzowane zapisami wnioskowanego Programu lekowego.”</p>	„Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycą plackowatą o łagodnym nasileniu, łuszczycą inną niż plackowata, dzieci”	Brak uwag.
Interwencja	<p>„Bimekizumab w dawce zgodnej z ChPL Bimzelx, tj. 320 mg s.c. (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>W przypadku niektórych pacjentów o masie ciała ≥ 120 kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16.</p> <p>U chorych w podeszłym wieku ≥ 65lat dostosowanie dawki nie jest wymagane.”</p>	„Inna niż wyżej wymieniona.”	Brak uwag.
Komparatory	<div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 80%; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 60%; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 40%; margin-top: 5px;"></div>	„Niezgodny z założonymi”	Brak uwag (patrz rozdz. 3.7. niniejszej AWA).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy”</p>		
Punkty końcowe	<p>„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź na leczenie; • aktywność choroby; • profil bezpieczeństwa” 	„Niezgodne z założonymi”	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • „Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> o Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) o Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) o Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora.” 	„Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe”	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • „Publikacje pełnotekstowe; Komentarz: w przypadku badań dla interwencji badanej dopuszczano możliwość włączenia dowodów opublikowanych w formie doniesienia konferencyjnego, w celu uzupełnienia danych. • Publikacje w językach: polskim i angielskim” 	<ul style="list-style-type: none"> • „Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.” 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase oraz The Cochrane Library. Wskazano, że dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register) oraz wyszukiwania „(...) na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej”.

Przeszukanie baz informacji medycznej wykonano 24.01.2022 r. (baz dodatkowych 11.03.2022 r.). Natomiast, w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego na potrzeby NMA przeszukanie wykonano 14.03.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wskazano, iż „(...) podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 05.07.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli 2 dodatkowe doniesienia konferencyjne (Warren 2021a, Gordon 2021),

które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Jednak, wnioskodawca nie włączył ostatecznie ww. publikacji do głównej części AKL. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wytłumaczył, że publikacja Warren 2021a „(...) zawiera wyniki opublikowane w kwietniu 2021 r. w publikacji pełnotekstowej BE SURE (Warren 2021), która została włączona do Analizy klinicznej i na jej podstawie dokonano opracowania wyników dla porównania BIM względem ADA.” Natomiast, publikacja Gordon 2021 „(...) zawiera wyłącznie wyniki analizy post-hoc, których wykorzystanie, zgodnie z zapisami Wytycznych AOTMiT z 2016 roku nie jest zalecane. Do wyników tych odwołano się wyłącznie w dyskusji.” Dodatkowo, zaznaczył, że „Informacja o zasadach włączania do analizy klinicznej dodatkowych danych pochodzących z publikacji innych niż opublikowane w postaci pełnego tekstu (w tym przypadku posterów) została doprecyzowana.”

Analicyści Agencji zidentyfikowali także zaktualizowany przegląd systematyczny Sbidian 2021 (żywy przegląd systematyczny (ang. living systematic review)): Sbidian 2022, opublikowany po dacie złożenia wniosku. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zaczerpnięte z publikacji Sbidian 2022 (rozdz. 4.2.2. niniejszej AWA).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe pierwotne badania z randomizacją:

- BE RADIANT (NCT03536884, opisane w publikacji Reich 2021 i posterze Blauvelt 2021), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BIM względem SEK;
- BE SURE (NCT03412747, opisane w publikacji Warren 2021), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem ADA;
- BE VIVID (NCT03370133, opisane w publikacji Reich 2021a, erracie: Reich 2021a_errata i posterze Strober 2020), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem UST.

Włączono także badanie:

- BE BRIGHT (opisane w posterze: Strober 2021) będące długookresową kontynuacją badań BE VIVID, BE SURE oraz badania BE READY (porównującego BIM względem PLC).

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono 3 przeglądy systematyczne:

- Armstrong 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono porównanie długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych (w tym BIM) oraz eksperymentalnych metod leczenia łuszczyicy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- Xu 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych (w tym BIM) u chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- Sbidian 2021 – żywy przegląd systematyczny (ang. living systematic review) badań randomizowanych z metaanalizą sieciową, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo niebiologicznych środków ogólnoustrojowych, małych cząsteczek oraz leków biologicznych (w tym BIM) w populacji osób z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Komentarz analityka Agencji: w ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji zidentyfikowali zaktualizowany przegląd systematyczny Sbidian 2021: Sbidian 2022, opublikowany po dacie złożenia wniosku. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zaczerpnięte z publikacji Sbidian 2022.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono także wyniki

(patrz. rozdz. 5. i 11.9. AKL wnioskodawcy).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>BE RADIANT</p> <p>NCT03536884 (Reich 2021)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Międzynarodowe (11 krajów), wieloośrodkowe (77 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, dotyczące pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: najpierw testowano non-inferiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PASI 100 w 16. tyg., ocenianego z marginesem – 10 punktów procentowych), a następnie superiority (dla PASI 100 oraz drugorzędowych punktów końcowych); interwencje: <ul style="list-style-type: none"> BIM: Etap I (do 16. tyg.): BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg w 0., 4., 8., 12., 16. tyg. leczenia; Etap II (od 16. tyg.): BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg do tyg. 48; BIM Q8W do tyg. 48. SEK Q4W s.c. w dawce 300 mg w 0., 1., 2., 3., 4. tyg. leczenia, a następnie co 4 tyg. do tygodnia 48. randomizacja: 1:1 (BIM Q4W, SEK Q4W); okres obserwacji: 48 tyg. etap I: od 0. do 16. tyg.: BIM Q4W (w 16. tyg. część chorych z grupy BIM Q4W została przeniesiona do grupy BIM Q4W→BIM Q8W) vs SEK Q4W; etap II: od 16. do 48. tyg.: BIM Q4W vs BIM Q8W vs SEK 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r. ż., stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12, IGA ≥ 3; kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej i/lub fototerapii; kwalifikacja, według badacza do leczenia sekukinumabem zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu oraz brak przeciwwskazań do stosowania sekukinumabu zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu; brak zmian w zakresie ekspozycji na słońce w czasie trwania badania i stosowania oraz konieczność zastosowania kremów z filtrem promieniowania ultrafioletowego A lub B, jeśli wystąpiła konieczność ekspozycji na słońce; Kryteria włączenia dot. kobiet: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku kobiet po menopauzie: menopauzę definiowano jako 12 następujących po sobie miesięcy bez miesiączki, przy braku innych oczywistych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych; trwałe wysterylizowanie (np. niedrożność jajowodów, histerektomia, obustronne chirurgiczne usunięcie jajowodów); stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym (aktywnych seksualnie) przez cały okres badania do 20 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji oraz negatywny wyn k testu ciążyowego na początku badania (faza kwalifikacji do badania) oraz tuż po podaniu pierwszej dawki (w kryteriach włączenia wymieniono szczegółowo wysoce efektywne środki antykoncepcyjne) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inna niż plackowata postać łuszczycy (np. łuszczycy kropelkowej, erytrodermicznej lub krostkowej) lub z łuszczycą wywołaną lekami; jakakolwiek choroba ogólnoustrojowa (tj. choroba układu krążenia, neurologiczna, nerek, wątroby, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa, hematologiczna, immunologiczna, itp.), uznana przez badacza za niepoddającą się kontroli, niestabilną lub mogącą się nasilić w stopniu istotnym klinicznie w czasie trwania badania; wcześniejsze leczenie SEK; wcześniejsze leczenie BIM; u chorego wystąpiła nieskuteczność (brak odpowiedzi w czasie 12 tygodni) na co najmniej jeden IL-17 (tj. brodalumab, iksekzumab) lub na co najmniej jeden inny lek biologiczny; aktywne zakażenie lub zakażenie w wywiadzie, współwystępujące ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C albo zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności; zakażenie gruźlicą, wysokie ryzyko zakażenia gruźlicą lub obecne bądź przebyte zakażenie 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie PASI 100 w 16 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie PASI 75 w 4 tyg.; odpowiedź na leczenie PASI 90 w 16 tyg.; odpowiedź na leczenie PASI 100 w 48 tyg.; wyn k w skali IGA 0 lub 1 w 16 tyg.; ocena jakości życia w skali DLQI; profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Q4W. Chorzy, którzy ukończyli 48 tyg. badania mogli zostać włączeni do trwającej fazy otwartej badania, trwającej 96 tyg.</p>	<p>prątkami niegruźliczymi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie, w tym chłoniak lub obecne objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o zaburzeniu limfoproliferacyjnym; • poważna operacja (w tym operacja stawów) w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania lub zaplanowana w czasie 6 mies. od momentu przystąpieniu do badania; • rozpoznanie stanu zapalnego innego niż łuszczycza lub łuszczycowe zapalenie stawów w tym m.in., reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidozę lub toczeń rumieniowaty układowy, chorzy z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogli uczestniczyć w badaniu, o ile choroba nie była aktywna w czasie skryningu lub na początku badania; • obecny nowotwór złośliwy lub stwierdzony w wywiadzie, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem uznanego za wyleczonego raka podstawnkomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy (stadium in situ); • zawał serca lub udar mózgu w czasie 6 miesięcy przed badaniem skryningowym; • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w czasie badania skryningowego, w tym $\geq 3,0 \times$ ULN w przypadku AIAT, AspAT, ALP lub $> ULN$ w przypadku bilirubiny całkowitej ($\geq 1,5 \times ULN$ jeśli występuje zespół Gilberta), liczba białych płytek krwi $< 3,00 \times 10^3/\mu l$, bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^3/\mu l$, liczba limfocytów < 500 komórek/μl, hemoglobina $< 8,5$ g/dl lub inne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogłyby przyczynić się do przerwania uczestnictwa w badaniu lub wpłynąć na interpretację wyników; • obecne myśli samobójcze lub zachowania samobójcze ocenione wg skali Columbia Suicide Severity Rating Scale oraz jedno z dodatkowych kryteriów (próba samobójcza w czasie 5 lat przed wizytą skryningową lub myśli samobójcze w czasie miesiąca przed wizytą skryningową); inne stany, w tym medyczne i psychiatryczne, które w opinii badacza mogłyby spowodować, że chory nie spełniłby kryteriów włączenia do badania; • przyjmowanie leków na ŁZS innych niż NLPZ lub leki przeciwbólowe w stałych dawkach (tj. stałych na co najmniej 1 tydzień przez skryningiem); • przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie na co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem, w ocenie badacza na podstawie dokumentacji medycznej, wywiadu środowiskowego i/lub wyników przesiewowych badań moczu; • zaburzenie depresyjne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim, z wynikiem ≥ 15 w skali PHQ-9, leki przyjmowane w związku z depresją powinny być stosowane w stałych dawkach na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; • przyjęcie jakiegokolwiek żywej (w tym atenuowanej) szczepionki w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania; • przyjęcie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin w czasie 1 roku przed włączeniem do badania; • nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą BIM lub SEK; • karmienie piersią, ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania lub 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji; • udział w badaniu klinicznym nad BIM lub przyjęcie co najmniej jednej dawki badanej interwencji (w tym placebo) w wywiadzie; • obecny udział w innym badaniu leku ogólnoustrojowego, konieczność przebycia okresu wyplukiwania trwającego 12-tygodni lub co najmniej 5 okresów półtrwania przed początkiem badania; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> obecny udział w badaniu leku stosowanego miejscowo lub w badaniu wyrobu medycznego, konieczność przebycia okresu wyplukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania; przynależność do kadry ośrodka badacza, będącego częścią badania i/lub przynależność do najbliższej rodziny badacza lub przynależność do organizacji zaangażowanych w badanie; przyjmowanie/przyjęcie zakazanych leków na łuszczycę bez zachowania obowiązkowego okresu wyplukiwania przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 743, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> BIM Q4W: 373; SEK Q4W: 370. 	
<p>BE SURE NCT03412747 (Warren 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Międzynarodowe (9 krajów), wieloośrodkowe (77 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, dotyczące pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczyцы plackowatej.</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: najpierw testowano non-inferiority dla pierwszorzędownego punktu końcowego (PASI 90 w 16. tyg., wynik IGA 0 lub 1 w 16 tyg.), a następnie superiority (dla pierwszorzędownych i pozostałych punktów końcowych); interwencje: <ul style="list-style-type: none"> BIM: <ul style="list-style-type: none"> do 16. tyg.: BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg. od 16. do 24. tyg.: BIM Q4W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg; BIM Q4W→BIM Q8W s.c. w dawce 320 mg. po 24. tyg. do 56 tyg.: BIM Q4W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg; BIM Q4W→BIM Q8W s.c. w dawce 320 mg. ADA: <ul style="list-style-type: none"> do 16. tyg.: ADA Q2W s.c. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r. ż.; stabilna przez co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem przewlekła postać łuszczyцы plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12, IGA ≥ 3; kwalf kacja do terapii ogólnoustrojowej i/lub fototerapii; kwalf kacja, według badacza, do leczenia adalimumabem zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu oraz brak przeciwwskazań do stosowania adalimumabu zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu. brak zmian w zakresie ekspozycji na słońce w czasie trwania badania i konieczność zastosowania kremów z filtrem promieniowania ultrafioletowego A lub B, jeśli wystąpiła konieczność ekspozycji na słońce. Kryteria włączenia dot. kobiet: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku kobiet po menopauzie: menopauzę definiowano jako 12 następujących po sobie miesięcy bez miesiączki, przy braku innych oczywistych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych; trwałe wysterylizowanie (np. niedrożność jajowodów, histerektomia, obustronne chirurgiczne usunięcie jajowodów); stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym (aktywnych seksualnie) przez cały okres badania do 20 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji oraz negatywny wynik testu ciążowego na początku badania (faza kwalifikacji do badania) oraz tuż po podaniu pierwszej dawki (w kryteriach włączenia wymieniono szczegółowo wysoce efektywne środki antykoncepcyjne). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inna niż plackowata postać łuszczyцы (np. łuszczyca kropelkowa, erytrodermiczna lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami; jakakolwiek choroba ogólnoustrojowa (tj. choroba układu krążenia, neurologiczna, nerek, wątroby, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa, hematologiczna, immunologiczna itp.), uznana przez badacza za niestabilną lub mogącą się nasilić w stopniu istotnym klinicznie w czasie trwania badania; wcześniejsze leczenie ADA; wcześniejsze leczenie BIM; u chorego wystąpiła nieskuteczność pierwotna (brak odpowiedzi w czasie 12 tygodni) 	<p><u>Pierwszorzędowny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowieź na leczenie PASI 90 w 16 tyg. wynik w skali IGA 0 lub 1 w 16 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowieź na leczenie PASI 75 w 4 tyg.; odpowieź na leczenie PASI 90 w 24 tyg.; odpowieź na leczenie PASI 100 w 16 tyg. i 24 tyg.; wynik w skali IGA 0 lub 1 w 24 tyg.; ocena jakości życia w skali DLQI; profil bezpieczeństwa.

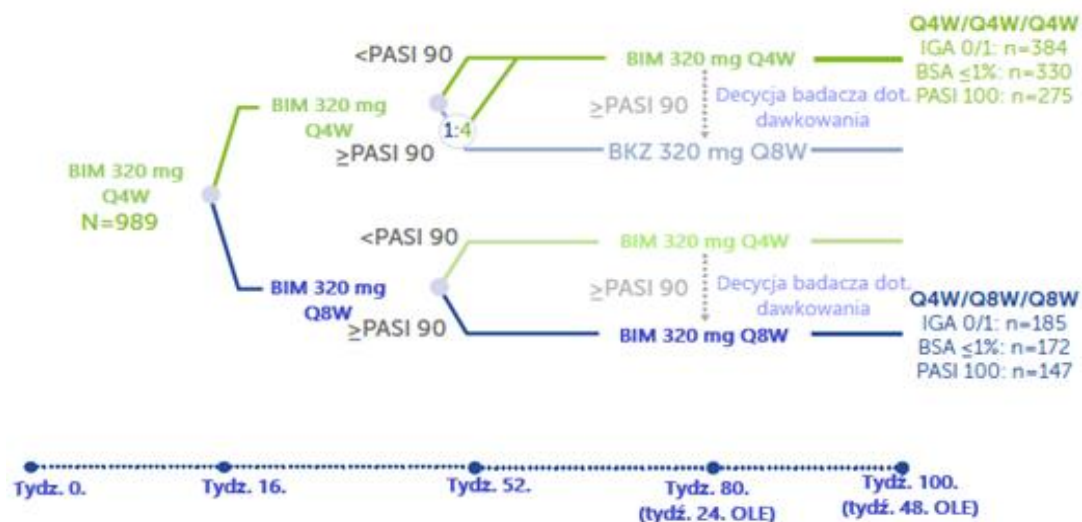
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>w dawce 80 mg podany w tyg. 0., tydzień później w dawce 40 mg</p> <p>- od 16. do 24. tyg.: ADA Q2W s.c. w dawce 40 mg.</p> <p>- po 24. tyg. do 56. tyg.: ADA Q2W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizacja: 1:1:1 (BIM Q4W, BIM Q4W→BIM Q8W, ADA Q2W→BIM Q4W); • okres obserwacji: 56 tyg.: okres skryningu trwał od 2 do 5 tyg., następnie przez 16 tygodni trwał okres leczenia początkowego, a następnie przez 40 tygodni leczenie podtrzymujące. Łączny okres leczenia wynosił 56 tyg. Po ukończeniu badania trwającego 56 tygodni chorzy mogli zostać włączeni do otwartego badania BE BRIGHT. Chorzy, którzy nie zostali włączeni do otwartego badania, odbyli dodatkową wizytę oceniającą bezpieczeństwo 20 tygodni od ostatniej dawki podanej w czasie badania. 	<p>na co najmniej jeden IL-17 (tj. brodalumab, iksekkumab, sekukinumab) lub na co najmniej jeden inny lek biologiczny;</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zakażenie lub zakażenie w wywiadzie; • współwystępujące ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C albo zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności; • zakażenie gruźlicą, wysokie ryzyko zakażenia gruźlicą lub obecne bądź przebyte zakażenie prątkami niegruźliczymi; • zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie, w tym chłoniak lub obecne objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o zaburzeniu limfoproliferacyjnym; • poważna operacja (w tym operacja stawów) w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania lub zaplanowana w czasie 6 mies. od momentu przystąpienia do badania; • rozpoznanie stanu zapalnego innego niż łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów, w tym m.in. reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza lub toczeń rumieniowaty układowy, chorzy z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogli uczestniczyć w badaniu, o ile choroba nie była aktywna w czasie skryningu lub na początku badania; • obecny lub stwierdzony w wywiadzie nowotwór, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem uznanego za wyleczonego raka podstawnomórkowego skóry lub raka kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy (stadium in situ); • zawał serca lub udar mózgu w czasie 6 miesięcy przed badaniem skryningowym; • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w czasie badania skryningowego, w tym $\geq 3,0 \times$ ULN w przypadku AIAT, AspAT, ALP lub $> ULN$ w przypadku bilirubiny całkowitej ($\geq 1,5 \times ULN$ jeśli występuje zespół Gilberta), liczba białych płytek krwi $< 3,00 \times 10^3/\mu l$, bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^3/\mu l$, liczba limfocytów < 500 komórek/μl, hemoglobina $< 8,5$ g/dl lub inne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogłyby przyczynić się do przerwania uczestnictwa w badaniu lub wpłynąć na interpretację wyników; • obecne myśli samobójcze lub zachowania samobójcze ocenione wg skali Columbia Suicide Severity Rating Scale oraz jedno z dodatkowych kryteriów (próba samobójcza w czasie 5 lat przed wizytą skryningową lub myśli samobójcze w czasie miesiąca przed wizytą skryningową); • inne stany, w tym medyczne i psychiatryczne, które w opinii badacza, mogłyby spowodować, że chory nie spełniłby kryteriów włączenia do badania; • przyjmowanie leków na ŁZS innych niż NLPZ lub leki przeciwbólowe w stałych dawkach (tj. stałych na co najmniej 1 tydzień przez skryningiem); • przewlekłe nadużywanie a alkoholu lub narkotyków w wywiadzie na co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem, w ocenie badacza na podstawie dokumentacji medycznej, wywiadu środowiskowego i/lub wyników przesiewowych badań moczu; • zaburzenie depresyjne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim, z wynikiem ≥ 15 w skali PHQ-9, leki przyjmowane w związku z depresją powinny być stosowane w stałych dawkach na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; • udział w badaniu klinicznym nad BIM lub przyjęcie co najmniej jednej dawki badanej interwencji (w tym placebo) w wywiadzie; • obecny udział w innym badaniu leku ogólnoustrojowego, konieczność przebycia okresu 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>wypłukiwania trwającego 12-tygodni lub co najmniej 5 okresów półtrwania przed początkiem badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> obecny udział w badaniu leku stosowanego miejscowo lub w badaniu wyrobu medycznego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania; przyjęcie jakiegokolwiek żywej (w tym atenuowanej) szczepionki w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania; przyjęcie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin w czasie 1 roku przed włączeniem do badania; nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą BIM lub ADA; karmienie piersią, ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania lub 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji; przynależność do personelu ośrodka badacza, będącego częścią badania i/lub przynależność do najbliższej rodziny badacza lub przynależność do organizacji zaangażowanych w badanie; przyjmowanie/przyjęcie zakazanych leków na łuszczycę bez zachowania obowiązkowego okresu wypłukiwania przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 478, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> BIM Q4W: 158; BIM Q4W→BIM Q8W: 161; ADA Q2W→BIM Q4W: 159. 	
<p>BE VIVID NCT03370133 (Reich 2021a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Międzynarodowe (11 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (105 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, dotyczące pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: najpierw testowano non-inferiority dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PASI 90 i IGA 0/1 w 16 tyg. leczenia oceniane z marginesem -10 punktów procentowych), a następnie superiority (badanie miało za zadanie wykazać przewagę BIM zarówno względem PLC jak i UST pod względem osiągnięcia przez chorych PASI 90 i IGA w 16. tyg. badania); <p>interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> BIM: <ul style="list-style-type: none"> BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg do 52. tyg. włącznie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r. ż., <ul style="list-style-type: none"> stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12, IGA ≥ 3; kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej i/lub fototerapii; kwalifikacja, według badacza do leczenia ustekinumabem zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu oraz brak przeciwwskazań do stosowania ustekinumabu zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu; brak zmian w zakresie ekspozycji na słońce w czasie trwania badania i stosowania oraz konieczność zastosowania kremów z filtrem promieniowania ultrafioletowego A lub B, jeśli wystąpiła konieczność ekspozycji na słońce; Kryteria włączenia dot. kobiet: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku kobiet po menopauzie: menopauzę definiowano jako 12 następujących po sobie miesięcy bez miesiączki, przy braku innych oczywistych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych; trwale wysterylizowanie (np. niedrożność jajowodów, histerektomia, obustronne chirurgiczne usunięcie jajowodów); stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym (aktywnych seksualnie) przez cały okres badania do 20 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji oraz negatywny wynk testu ciążowego na początku badania (faza kwalifikacji do badania) oraz tuż po podaniu pierwszej dawki (w kryteriach włączenia wymieniono szczegółowo wysoce efektywne środki antykoncepcyjne) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie PASI 90 w 16 tyg. wynik w skali IGA 0 lub 1 w 16 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie PASI 75 w 4 i 52 tyg.; odpowiedź na leczenie PASI 90 w 12 i 52 tyg.; odpowiedź na leczenie PASI 100 w 16 i 52 tyg.; wynik w skali IGA 0 w 16 i 52 tyg.; wynik w skali IGA w 12 i 52 tyg.; ocena nasilenia bólu, swędzenia,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- BIM był podawany w ampułko-strzykawce o pojemności 1ml i stężeniu 160 mg/ml.</p> <p>o PLC:</p> <p>- do 16. tyg.: PLC Q4W; PLC było podawane w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml zawierającej 0,9% wodny roztwór chlorku sodu.</p> <p>- po 16. tyg. do 52. tyg. łącznie: PLC→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg</p> <p>o UST</p> <p>- do 16. UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg. UST był podawany w ampułko-strzykawce o pojemności 0,5 ml i stężeniu 45 mg/0,5 ml.</p> <p>- po 16. tyg. do 52. tyg. łącznie: UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizacja: 4:2:1 (BIM, UST, PLC); • okres obserwacji: 52 tyg.: okres skryningu trwał od 2 do 5 tyg., następnie przez 16 tygodni trwał okres leczenia początkowego, a następnie przez 36 tygodni leczenie podtrzymujące. Łączny okres leczenia wynosił 52 tyg. Po ukończeniu badania trwającego 52 tygodnie chorzy mogli zostać włączeni do otwartego badania BE BRIGHT, trwającego 144 tygodnie. Chorzy, którzy nie 	<ul style="list-style-type: none"> • inna niż plackowata postać łuszczycy (np. łuszczycy kropelkowa, erytrodermiczna lub krostkowa) lub łuszczycy wywołana lekami; • rozpoznanie stanu zapalnego innego niż łuszczycy lub łuszczycowe zapalenie stawów w tym m.in. reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidozę lub toczeń rumieniowaty układowy, chorzy z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogli uczestniczyć w badaniu, o ile choroba nie była aktywna w czasie skryningu lub na początku badania; • wcześniejsze stosowanie BIM; • wcześniejsze stosowanie UST; • jakakolwiek choroba ogólnoustrojowa (tj. choroba układu krążenia, neurologiczna, nerek, wątroby, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa, hematologiczna, immunologiczna, itp.), uznana przez badacza za niepoddającą się kontroli, niestabilną lub mogącą się nasilić w stopniu istotnym klinicznie w czasie trwania badania; • u chorego wystąpiła pierwotna nieskuteczność (brak odpowiedzi w czasie 12 tygodni) na co najmniej jeden inhibitor IL-17 (tj. brodalumab, iksekzumab, sekukinumab) lub na co najmniej jeden inny lek biologiczny; • aktywne zakażenie lub zakażenie w wywiadzie; • współwystępujące ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C a bo zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności; • zakażenie gruźlicą, wysokie ryzyko zakażenia gruźlicą lub obecne bądź przebyte zakażenie prątkami niegruźliczymi; • zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie, w tym chłoniak lub obecne objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o zaburzeniu limfoproliferacyjnym; • poważna operacja w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania lub zaplanowana w czasie 6 mies. od momentu przystąpienia do badania; • obecny nowotwór złośliwy lub stwierdzony w wywiadzie, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem uznanego za wyleczonego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy (stadium in situ); • zawał serca lub udar mózgu w czasie 6 miesięcy przed badaniem skryningowym; • nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w czasie badania skryningowego w tym ≥3,0x ULN w przypadku ALT, AST, ALP lub > ULN w przypadku bilirubiny całkowitej (≥1,5 x ULN jeśli występuje zespół Gilberta), liczba białych płytek krwi <3,00x10³/μl, bezwzględna liczba neutrofilii <1,5x10³/μl, liczba limfocytów <500 komórek/μl, hemoglobina <8,5 g/dl lub inne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogłyby przyczynić się do przerwania uczestnictwa w badaniu lub wpłynąć na interpretację wyników; • obecne myśli samobójcze lub zachowania samobójcze ocenione wg skali Columbia Suicide Severity Rating Scale oraz jedno z dodatkowych kryteriów (próba samobójcza w czasie 5 lat przed wizytą skryningową lub myśli samobójcze w czasie miesiąca przed wizytą skryningową); • inne stany, w tym medyczne i psychiatryczne, które w opinii badacza mogłyby spowodować, że chory nie spełniłby kryteriów włączenia do badania; • przyjmowanie leków na ŁZS innych niż NLPZ lub leki przeciwbólowe w stałych dawkach (tj. stałych na co najmniej 1 tydzień przez skryningiem); 	<p>złuszczenia skóry w skali P-SIM</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia w skali DLQI; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	zostali włączeni do otwartego badania, odbyli dodatkową wizytę oceniającą bezpieczeństwo 20 tygodni od ostatniej dawki podanej w czasie badania	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe nadużywanie a alkoholu lub narkotyków w wywiadzie na co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem, w ocenie badacza na podstawie dokumentacji medycznej, wywiadu środowiskowego i/lub wyników przesiewowych badań moczu; • zaburzenie depresyjne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim, z wynikiem ≥ 15 w skali PHQ-9, leki przyjmowane w związku z depresją powinny być stosowane w stałych dawkach na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; • przyjęcie jakiegokolwiek żywej (w tym atenuowanej) szczepionki w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania; • nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą BIM lub UST; • przyjęcie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin w czasie 1 roku przed włączeniem do badania; • karmienie piersią, ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania lub 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji; • udział w badaniu klinicznym nad BIM lub przyjęcie co najmniej jednej dawki badanej interwencji (w tym placebo) w wywiadzie; • obecny udział w innym badaniu leku ogólnoustrojowego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 12-tygodni lub co najmniej 5 okresów półtrwania przed początkiem badania; • obecny udział w badaniu leku stosowanego miejscowo lub w badaniu wyrobu medycznego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania; • przynależność do kadry ośrodka badacza, będącego częścią badania i/lub przynależność do najbliższej rodziny badacza lub przynależność do organizacji zaangażowanych w badanie; • przyjmowanie/przyjęcie zakazanych leków na tuszycę bez zachowania obowiązkowego okresu wypłukiwania przed rozpoczęciem badania; przynależność do firmy UCB Pharma lub przynależność do organizacji zewnętrznych biorących udział w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 567, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BIM Q4W: 321; • UST Q12: 163; • PLC→BIM Q4W: 83 	
<p>BE BRIGHT (Strober 2021, NCT03598790)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB Biopharma SRL</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie, stanowiące otwartą kontynuację leczenia BIM chorych którzy ukończyli jedno z trzech badań III fazy: BE VIVID, BE SURE lub BE READY. Badanie trwające.</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ BIM: chorzy otrzymujący wcześniej BIM w dawce 320 mg co 4 tygodnie (Q4W), u których wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ukończenie udziału w jednym z trzech pierwotnych badań fazy III: BE VIVID, BE SURE lub BE READY; • chorzy zdolni do przestrzegania protokołu (np. potrafiący zrozumieć i uzupełnić dzienniczki), harmonogramu wizyt i przyjmowania leków zgodnie z oceną badacza; • kobiety: <ul style="list-style-type: none"> ○ w wieku pomenopauzalnym: menopauzę definiuje się jako 12 kolejnych miesięcy braku miesiączki, dla którego nie ma innej oczywistej patologicznej lub fizjologicznej przyczyny ○ trwale wysterylizowane (np. zamknięcie jajowodów, histerektomia, obustronna salpingektomia); ○ w wieku rozrodczym: (i podejmuje aktywność seksualną, która może prowadzić do prokreacji) musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez cały czas trwania badania do 20 tyg. po ostatnim podaniu badanego produktu leczniczego oraz posiadać negatywny wynik testu ciążowego podczas wizyty końcowej w badaniu pierwotnym / wizyty początkowej w badaniu BE BRIGHT; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (SAE) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • utrzymanie odpowiedzi PASI 100 w czasie 2 lat; • utrzymanie wyniku IGA równego 0 lub 1 w czasie 2 lat; • utrzymanie BSA $\leq 1\%$ w czasie 2

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>badania pierwotnego, otrzymywali BIM w dawce 320 mg Q4W lub co 8 tygodni (Q8W) w dawce podtrzymującej od tygodnia 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 2 lata (od 16 tygodnia trwania badań pierwotnych do 100 tygodnia (otwarte przedłużenie)) <p>Schemat badania BE BRIGHT umieszczono pod tabelą.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze uczestnictwo w tym badaniu; kobiety planujące zajść w ciążę podczas badania lub w czasie 20 tyg. po ostatniej dawce badanego leku; jakiegokolwiek stan medyczny lub psychiatryczny, który w opinii badacza może zagrozić lub ograniczyć zdolność uczestnika do udziału w tym badaniu; pozytywny lub niejednoznaczny wynik testu uwalniania interferonu gamma (IGRA) w badaniu pierwotnym, chyba że zostanie odpowiednio oceniony i leczony; chory nie może brać udziału w innym badaniu produktu leczniczego lub wyrobu medycznego objętego badaniem innym niż badanie cząstkowe; przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków w czasie 6 miesięcy przed początkiem badania, potwierdzone na podstawie wywiadu medycznego, wywiadu środowiskowego i/lub wyników określonego badania przesiewowego moczu na obecność narkotyków. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1 355 (na dzień 06.08.2022 r.);</p>	<p>lat;</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (TEAE).



Ryc. 3. Schemat badania BE BRIGHT [Strober 2021]

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 11.10. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 11.11. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono w skali Jadad (patrz rozdz. 11.13. i 16.7.1. AKL wnioskodawcy), ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook (patrz rozdz. 3.7.2.3. i 11.13. AKL wnioskodawcy). Do oceny badania jednoramiennego zastosowano skalę NICE (patrz rozdz. 11.13. i 16.7.2. AKL wnioskodawcy). Natomiast przeglądy systematyczne oceniono według skali AMSTAR 2 oraz pod kątem spełniania kryteriów Cook (patrz rozdz. 11.13., 11.7. i 11.8. AKL wnioskodawcy).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook przeprowadzonej przez wnioskodawcę i zweryfikowanej przez analityka Agencji.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
BE RADIANT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
BE SURE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
BE VIVID	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego w badaniach BE RADIANT, BE SURE i BE VIVID na niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przeprowadzonej oceny.

Wnioskodawca badania RCT (tj. BE RADIANT, BE SURE i BE VIVID) ocenił na 4/5 pkt (1 punkt odjęto za brak opisu zaślepienia) w skali Jadad.

Badanie BE BRIGHT wnioskodawca ocenił na 7/8 pkt w skali NICE (1 punkt odjęto za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno).

Przegląd systematyczny Sbidian 2021 oceniono jako wysokiej jakości w skali AMSTAR 2 oraz na 5/5 wg kryteriów Cook (komentarz analityka Agencji: zaktualizowaną wersję tego przeglądu, tj. Sbidian 2022, analityk Agencji również ocenił jako przegląd wysokiej jakości wg skali AMSTAR 2), natomiast pozostałe przeglądy (tj. Armstrong 2022 oraz Xu 2021) oceniono jako przeglądy bardzo niskiej jakości w skali AMSTAR 2 oraz na 4/5 wg kryteriów Cook (1 punkt odjęto za brak krytycznej oceny wiarygodności badań w przypadku przeglądu Armstrong 2022 oraz brak predefiniowanych kryteriów włączenia w przypadku przeglądu Xu 2021).

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną ww. badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „brak badań dla bezpośredniego porównania BIM względem wszystkich leków biologicznych wskazanych jako komparatory”;
- „przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci)”;
- „zgodnie z ChPL Bimzelx, w przypadku niektórych chorych o masie ciała ≥ 120 kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16. W badaniach dla BIM nie zastosowano stratyfikacji chorych ze względu na masę ciała a konstrukcja badań umożliwiała stosowanie analizowanej interwencji co 4 lub co 8 tygodni. Zgodnie z danymi demograficznymi, jak również informacją przedstawioną w rekomendacji NICE w badaniach dla bimekizumabu uczestniczyło niewielu chorych z masą ciała ≥ 120 kg. Należy dodatkowo podkreślić, iż standardowym schematem dawkowania zgodnym z ChPL Bimzelx jest podawanie leku co 4 tygodnie do 16 tygodnia leczenia a następnie co 8 tygodni”;
- „w badaniach dla BIM kluczowe punkty końcowe stanowiły PASI 90 oraz PASI 100, co jest uzasadnione klinicznie i stanowi odzwierciedlenie oczekiwań zdrowotnych chorych na łuszczycę, jednak należy podkreślić, że z systemowego punktu widzenia to PASI 75 jest tym efektem zdrowotnym, na podstawie

którego podejmuje się decyzję o kontynuacji, bądź też zaprzestaniu leczenia. Jak wskazano w rekomendacji NICE, chorzy, u których osiągnięto co najmniej PASI75 mogą nie chcieć zwiększać dawki, aby osiągnąć PASI100 ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub niedogodności związanych z częstszym dawkowaniem. Jest to dodatkowy argument za tym, że liczba chorych, która może kwalifikować się do zwiększonej dawki będzie niewielka i tylko część z tych chorych zdecyduje się na takie zagęszczenie dawkowania”;

- „w badaniach dla bimekizumabu stosunkowo wysoki odsetek chorych stanowili uczestnicy uprzednio leczeni biologicznie, co może mieć wpływ na niedoszacowanie korzyści zdrowotnych uzyskiwanych przez uczestników tych badań (odpowiedź na kolejne leki biologiczne może być niższa niż w przypadku leków uprzednio stosowanych)”;
- „w badaniu BE SURE autorzy publikacji wskazali, że w obliczu faktu, iż łuszczyca jest chorobą przewlekłą, jedynie 24 tygodniowy okres, w którym możliwe było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem ADA jest za krótki”;
- „zastosowanie w badaniach dla BIM włączonych do analizy imputacji braku odpowiedzi w przypadku brakujących danych może powodować potencjalne niedoszacowanie błędu standardowego i wpływać na szacowanie różnic między grupami, jednak zastosowanie w ramach analizy wrażliwości dla pierwszorzędowych punktów końcowych różnych metod imputacji wskazało na ten sam kierunek wyników jak w analizie głównej”;
- „w badaniu BE RADIANT autorzy wskazali na ograniczone zróżnicowanie chorych pod względem rasy oraz fakt, iż z badania wykluczano chorych, u których w czasie 12 tygodni nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lekiem biologicznym z grupy antyinterleukin-17 lub więcej niż jednym lekiem biologicznym z jakiegokolwiek innej klasy. Obydwa te ograniczenia mogą zmniejszyć możliwość przeniesienia wyników badania na rzeczywistą praktykę kliniczną”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak przeprowadzenia porównania bezpieczeństwa BIM z większością wskazanych komparatorów (tj.: ETA, INF, CER, IKS, GUS, TIL i RIS);
- Brak badań pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej;
- Nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych dotyczących części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z łuszczycą plackowatą z PASI od 10 do 12;
- Badanie dotyczące długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BIM (BE BRIGHT) opisane jedynie w posterze konferencyjnym.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W rozdz. 11.10. AKL wnioskodawcy błędnie wskazano odniesienie do publikacji dla badania BE VIVID.
- Analiza kliniczna wnioskodawcy dotycząca NMA była opisana w sposób niespójny, trudno z niej było wyłonić najważniejsze informacje (m. in. badania włączone do NMA dla BIM). Wnioskodawca przy prezentacji badań włączonych do NMA wymienia badania BE RADIANT, BE READY, BE SURE, BE VIVID (tabela 41., rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy). Natomiast w rozdziale dotyczącym charakterystyki badań włączonych do NMA są wymienione tylko badania porównujące BIM z PLC (BE ABLE 1 oraz BE READY). Ponadto, przy opisie wyników wnioskodawca podaje, że NMA dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem wszystkich komparatorów. Natomiast, opisuje jedynie wyniki dotyczące skuteczności. Należy zauważyć także, że w dokumencie źródłowym dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny, na który powołuje się wnioskodawca (SLR_NMA_PSO Report) także opisane są jedynie wyniki dotyczące skuteczności. Autorzy ww. dokumentu wspominają o przeprowadzeniu oceny bezpieczeństwa i opisanu wyników dotyczących bezpieczeństwa w osobnym dokumencie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie BIM względem ADA (badanie BE SURE), SEK (badanie BE RADIANT) i UST (badanie BE VIVID). Natomiast dla porównania

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki oceny długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa BIM na podstawie badania BE BRIGHT.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji. Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorami (wyniki dla krótszych okresów obserwacji znajdują się w AKL wnioskodawcy).

Porównanie BIM vs ADA – porównanie bezpośrednie

Odpowiedź na leczenie w skali PASI

W ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI wykazano, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej ADA uzyskał odpowiedź PASI 90 w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy (NNT=3), PASI 90 w 24 tyg. (dla BIM Q4W → BIM Q4W: NNT=3, dla BIM Q4W → BIM Q8W: NNT=3), PASI 100 w 24 tyg. (dla BIM Q4W → BIM Q4W: NNT=3, dla BIM Q4W → BIM Q8W: NNT=3), PASI 75 w 16 tyg. (NNT=5).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: skala PASI; BIM vs ADA, porównanie bezpośrednie [BE SURE, Warren 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%) [^]		OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
			BIM	ADA		
PASI 90	BIM Q4W	16 tyg.	275/319 (86,2)	75/159 (47,2)	7,00 (4,48; 10,93)	3 (3; 4)
	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	136/158 (86,1)	82/159 (51,6)	5,80 (3,36; 10,03)	3 (3; 4)
	BIM Q4W → BIM Q8W		137/161 (85,1)	82/159 (51,6)	5,36 (3,14; 9,14)	3 (3; 5)
PASI 100	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	107/158 (67,7)	47/159 (29,6)	5,00 (3,10; 8,05)	3 (3; 4)
	BIM Q4W → BIM Q8W		106/161 (65,8)	47/159 (29,6)	4,59 (2,87; 7,36)	3 (3; 4)
PASI 75	BIM Q4W	16 tyg.	295/319 (92,5)	110/159 (69,2)	5,48 (3,21; 9,35)	5 (4; 7)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji.

[^] W przypadku błędnego opisu liczebności w publikacji Warren 2021, niektóre dane zostały odczytane z wykresu z publikacji Warren 2021 (w AKL wnioskodawcy podano także dane dla omyłkowo przedstawionych liczebności).

Wynik w skali IGA

W ramach oceny aktywności choroby wykazano, iż w grupie BIM istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy ADA uzyskało w skali IGA² wynik „0” lub „1” (pierwszorzędowy punkt końcowy) zarówno w 16 tyg., jak i w 24 tyg. obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

² Skala IGA: wynik „0” oznacza całkowite wyeliminowanie łuszczykowych zmian skórnych; wynik „1” oznacza obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych choroby, z poprawą w co najmniej 2 kategoriach w stosunku do wartości wyjściowych.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: skala IGA; BIM vs ADA, porównanie bezpośrednie [BE SURE, Warren 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)^		OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
			BIM	ADA		
IGA 0 lub 1	BIM Q4W	16 tyg.	272/319 (85,3)	91/159 (57,2)	4,32 (2,78; 6,72)	4 (3; 6)
	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	136/158 (86,1)	92/159 (57,9)	4,50 (2,60; 7,80)	4 (3; 6)
	BIM Q4W → BIM Q8W		140/161 (87,0)	92/159 (57,9)	4,86 (2,78; 8,47)	4 (3; 5)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

^ W przypadku błędnego opisu liczebności w publikacji Warren 2021, niektóre dane zostały odczytane z wykresu z publikacji Warren 2021 (w AKL wnioskodawcy podano także dane dla omyłkowo przedstawionych liczebności)

Jakość życia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki odnoszące się do jakości życia dla porównania BIM vs ADA mierzone w skali DLQI 0 lub 1 w 24 tyg. (w kwestionariuszu DLQI uzyskanie przez chorych wyniku 0 lub 1 oznacza brak wpływu choroby na jakość życia). Zarówno w grupie stosującej BIM Q4W -> BIM Q8W, jak i BIM Q4W → BIM Q4W odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 względem grupy otrzymującej ADA.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: skala DLQI; BIM vs ADA, porównanie bezpośrednie [BE SURE, Warren 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
			BIM	ADA		
DLQI 0 lub 1	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	106/158 (67,1)	76/159 (47,8)	2,23 (1,41; 3,51)	6 (4; 12)
	BIM Q4W → BIM Q8W		108/161 (67,1)	76/159 (47,8)	2,23 (1,42; 3,50)	6 (4; 12)

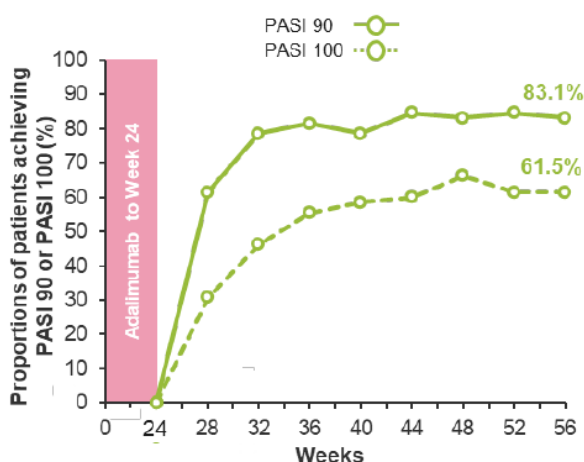
** Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji.

Ocena skuteczności u chorych leczonych ADA, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni

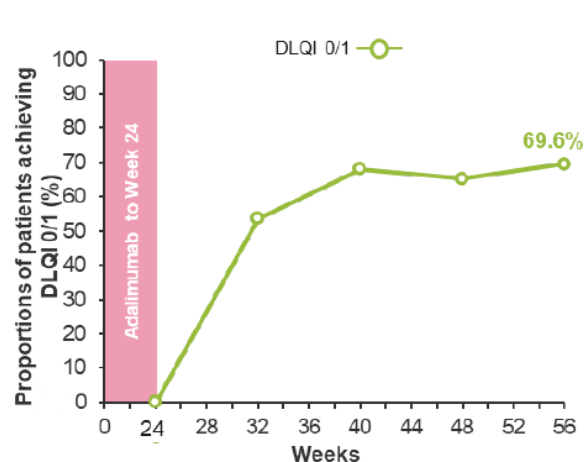
W 56. tyg. u 54 spośród 65 chorych (ok. 83%) bez PASI 90 w 24. tyg. leczenia raportowano osiągnięcie odpowiedzi na leczenie mierzone tą skalą, natomiast wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 odnotowano u 48 spośród 69 chorych (ok. 70%), którzy nie uzyskali tego wyniku w 24. tyg. terapii. Wśród 65 chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi PASI 90 w 24. tyg., u 40 chorych (ok. 62%) raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 po zmianie leczenia z ADA na BIM.

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

A) PASI 90 and PASI 100 response rates in Week 24 PASI 90 non-responders; n=65 (NRI)



B) DLQI 0/1 response rates in Week 24 DLQI 0/1 non-responders; n=69 (NRI)



Ryc. 4. Częstość występowania odpowiedzi w skali PASI 100 oraz wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 wśród chorych, którzy rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim leczeniu ADA, i którzy nie uzyskali odpowiedzi w skali PASI 90 lub wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 w 24. tyg. obserwacji (Warren 2021)

Porównanie BIM vs SEK – porównanie bezpośrednieOdpowiedź na leczenie w skali PASI

W ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI wykazano, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej SEK uzyskał odpowiedź PASI 100 w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy (NNT=8), PASI 100 w 48 tyg. (dla BIM Q4W → BIM Q4W: NNT=4, dla BIM Q4W → BIM Q8W: NNT=3), PASI 90 w 48 tyg. (dla BIM Q4W → BIM Q4W: NNT=9, dla BIM Q4W → BIM Q8W: NNT=8), PASI 75 w 48 tyg. (dla BIM Q4W → BIM Q4W: NNT=17, dla BIM Q4W → BIM Q8W: NNT=17).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: skala PASI; BIM vs SEK, porównanie bezpośrednie [BE RADIANT, Reich 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
			BIM	SEK		
PASI 100	BIM Q4W	16 tyg.	230/373 (61,7)	181/370 (48,9)	1,68 (1,25; 2,25)	8 (5; 17)
	BIM Q4W → BIM Q4W / BIM Q8W	48 tyg.	250/373 (67,0)	171/370 (46,2)	2,37 (1,76; 3,18)	5 (4; 8)
	BIM Q4W → BIM Q4W		108/147 (73,5)	171/354 (48,3)	2,96 (1,94; 4,52)	4 (3; 7)
	BIM Q4W → BIM Q8W		142/215 (66,0)	171/354 (48,3)	2,08 (1,47; 2,96)	6 (4; 10)
PASI 90	BIM Q4W → BIM Q4W	48 tyg.	126/147 (85,7)	261/354 (73,7)	2,14 (1,27; 3,59)	9 (6; 20)
	BIM Q4W → BIM Q8W		186/215 (86,5)	261/354 (73,7)	2,29 (1,45; 3,61)	8 (6; 17)
PASI 75	BIM Q4W → BIM Q4W	48 tyg.	134/147 (91,2)	110/159 (69,2)	1,81 (0,96; 3,44)	17 (9; 46)
	BIM Q4W → BIM Q8W		196/215 (91,2)	301/354 (85,0)	1,82 (1,04; 3,16)	17 (10; 100)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Dodatkowo, w ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 oraz 100 wnioskodawca przedstawił wyniki analizy w podgrupach (m. in. wyodrębnionych ze względu na stosowanie bądź brak uprzedniej terapii lekami biologicznymi), w czasie 48 tyg. na podstawie posteru Blauvelt 2021 (rozdz. 11.1. AKL wnioskodawcy). Wyniki te potwierdzają wnioski analizy podstawowej i wskazują, że stosowanie bądź brak zastosowania uprzednio leczenia biologicznego ogółem nie przekładał się na różnice w skuteczności BIM.

Wynik w skali IGA

W ramach oceny aktywności choroby wykazano, iż w grupie BIM istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy SEK uzyskało w skali IGA wynik „0” lub „1” w 48 tyg.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: skala IGA; BIM vs SEK, porównanie bezpośrednie [BE RADIANT, Reich 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
			BIM	SEK		
IGA 0 lub 1	BIM Q4W → BIM Q4W	48 tyg.	128/147 (87,1)	273/354 (77,1)	2,00 (1,16; 3,44)	10 (6; 34)
	BIM Q4W → BIM Q8W		185/215 (86,0)	273/354 (77,1)	1,83 (1,16; 2,89)	12 (7; 34)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji.

Jakość życia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki odnoszące się do jakości życia dla porównania BIM vs SEK mierzone w skali DLQI 0 lub 1 w 48 tyg. (w kwestionariuszu DLQI uzyskanie przez chorych wyniku 0 lub 1 oznacza brak wpływu choroby na jakość życia). Zarówno w grupie stosującej BIM Q4W → BIM Q8W, jak i BIM Q4W → BIM Q4W odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 względem grupy otrzymującej SEK.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: skala DLQI; BIM vs SEK, porównanie bezpośrednie [BE RADIANT, Reich 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%) [^]		OR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
			BIM	SEK		
DLQI 0 lub 1	BIM Q4W → BIM Q4W / BIM Q8W	48 tyg.	290/373 (77,7) [^]	260/370 (70,3) ^{^^}	1,48 (1,06; 2,06)	15 (8; 100)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji.

[^] wyniki kwestionariusza DLQI w 48. tyg. leczenia zgromadzono dla 335 chorych, w przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie odnotowano wyn. ku DLQI 0/1).

^{^^} wyniki kwestionariusza DLQI w 48. tyg. leczenia zgromadzono dla 318 chorych, w przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie odnotowano wyniku DLQI 0/1).

Porównanie BIM vs UST – porównanie bezpośrednie

Odpowiedź na leczenie w skali PASI

W ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI wykazano, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej UST uzyskał odpowiedź PASI 90 w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy (NNT=3), PASI 90 w 52 tyg. (NNT=4), PASI 100 w 52 tyg. (NNT=4), PASI 75 w 52 tyg. (NNT=10).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: skala PASI; BIM vs UST, porównanie bezpośrednie [BE VIVID, Reich 2021a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT* (95% CI)
		BIM	UST		
PASI 90	16 tyg.	273/321 (85,0)	81/163 (49,7)	6,1 (3,9; 9,5)	3 (3; 4)
	52 tyg.	263/321 (81,9)	91/163 (55,8)	3,8 (2,4; 5,9)	4 (3; 6)
PASI 100	52 tyg.	208/321 (64,8)	62/163 (38,0)	3,0 (2,03; 4,43)*	4 (3; 6)
PASI 75	52 tyg.	273/321 (85,0)	121/163 (74,2)	1,97 (1,24; 3,15)*	10 (6; 34)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Dodatkowo, w ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 oraz 100 wnioskodawca przedstawił analizę w podgrupach (m. in. wyodrębnionych ze względu na stosowanie bądź brak uprzedniej terapii lekami biologicznymi), w czasie 16 i 52 tyg. leczenia na podstawie posteru Strober 2020 (rozdz. 11.2. AKL wnioskodawcy). Wyniki te potwierdzają wnioski analizy podstawowej i wskazują, że stosowanie bądź brak zastosowania uprzednio leczenia biologicznego ogółem nie przekładał się na różnice w skuteczności BIM.

Wynik w skali IGA

W ramach oceny aktywności choroby wykazano, iż w grupie BIM istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy UST uzyskało w skali IGA wynik „0” lub „1” zarówno w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i w 52 tyg. (istotność statystyczna na korzyść interwencji także dla wyniku „0” w skali IGA oraz „0” lub „1” w obrębie skóry głowy).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności: skala IGA; BIM vs UST, porównanie bezpośrednie [BE VIVID, Reich 2021a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT* (95% CI)
		BIM	UST		
IGA 0 lub 1	16 tyg.	270/321 (84,1)	87/163 (53,4)	4,8 (3,1; 7,5)	4 (3; 5)
	52 tyg.	251/321 (78,2)	99/163 (60,7)	2,4 (1,6; 3,7)	6 (4; 12)
IGA 0	16 tyg.	188/321 (58,6)	36/163 (22,1)	5,2 (3,4; 8,1)	3 (3; 4)
	52 tyg.	208/321 (64,8)	63/163 (38,7)	2,92 (1,98; 4,31)*	4 (3; 6)
IGA 0 lub 1 (skóra głowy)	16 tyg.	240/285 (84,2)	103/146 (70,5)	2,4 (1,5; 3,9)	8 (5; 17)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Jakość życia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki odnoszące się do jakości życia dla porównania BIM vs UST mierzone w skali DLQI 0 lub 1 (w kwestionariuszu DLQI uzyskanie przez chorych wyniku 0 lub 1 oznacza brak wpływu choroby na jakość życia). W grupie stosującej BIM odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 względem grupy otrzymującej UST.

Nasilenie objawów łuszczycy mierzono również za pomocą skali P-SIM³ (oceniano stopień bólu, świądu i łuszczenia się skóry). W zakresie odpowiedzi na leczenie w skali P-SIM dotyczącej oceny stopnia nasilenia łuszczenia skóry oraz nasilenia świądu wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Natomiast w zakresie oceny nasilenia bólu wykazano wyższą skuteczność BIM względem UST, przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: skala DLQI; BIM vs UST, porównanie bezpośrednie [BE VIVID, Reich 2021a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%) ^a		OR (95% CI)	NNT* (95% CI)
		BIM	UST		
DLQI 0 lub 1	52 tyg.	241/321 (75,1)	103/163 (63,2)	1,75 (1,17; 2,64)*	9 (5; 34)
P-SIM – łuszczenie się skóry	16 tyg.	193/246 (78,5)	69/116 (59,5)	2,4 (1,5; 3,9)	6 (4; 10)
P-SIM - świąd		187/244 (76,6)	77/117 (65,8)	1,7 (1,0; 2,7)**	10 (5; 100)
P-SIM - ból		177/229 (77,3)	73/107 (68,2)	1,6 (1,0; 2,7)	n/d

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

** Autorzy publikacji podali $p=0,0353$ jako wartość nominalną

Skuteczność długookresowa BIM stosowanego do 100 tyg.

Wyniki dla długookresowej oceny skuteczności stosowania BIM przedstawiono w AKL wnioskodawcy na podstawie badania BE BRIGHT (Strober 2021), którego uczestnikami byli chorzy uprzednio biorący udział w badaniach BE SURE, BE VIVID lub BE READY. Ocenie poddano odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź w skali IGA wynoszącą „0” lub „1”, wskaźnik BSA wynoszący $\leq 1\%$ oraz odpowiedź PASI 100, w czasie od 16. do 100. tygodnia, oddzielnie dla 2 schematów leczenia BIM, tj. dla schematu zakładającego podanie leku co 8 tyg. (BIM Q8W) oraz schematu podawania leku co 4 tyg. (BIM Q4W).⁴

Wykazano, iż częstość osiągania odpowiedzi PASI 100, a także skuteczność terapii oceniana w skali IGA oraz za pomocą wskaźnika BSA⁵ wśród chorych odpowiadających na leczenie BIM utrzymywała się na względnie stałym poziomie w całym okresie obserwacji, tj. od 16 do 100 tygodnia dla wszystkich zastosowanych metod imputacji danych (mNRI, NRI oraz OC)⁶.

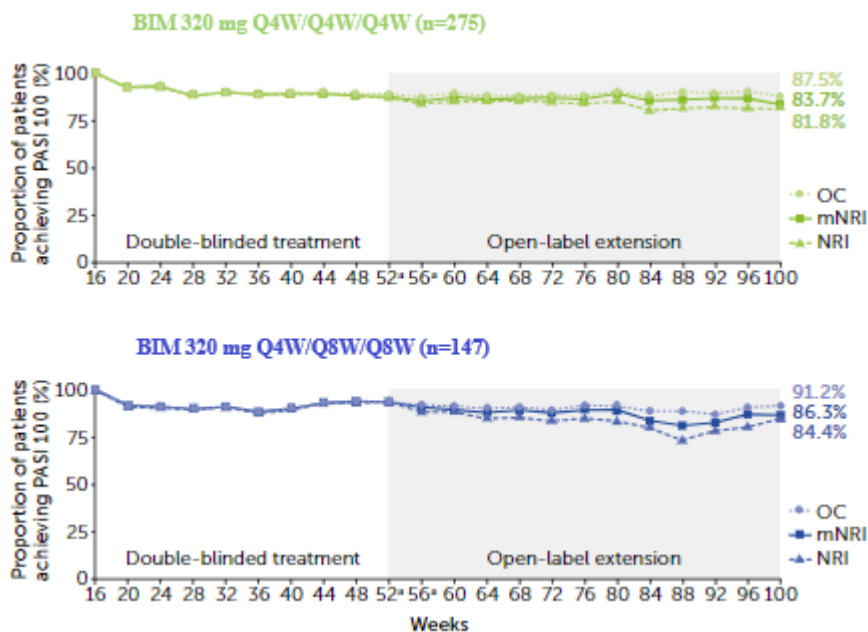
Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

³ Skala P-SIM: składa się z 14 pozycji, które są punktowane w skali od 0 (brak objawów) do 10 (bardzo ciężkie nasilenie objawów), zgłaszane przez chorych, która służy ocenie nasilenia kluczowych objawów i skutków łuszczycy.

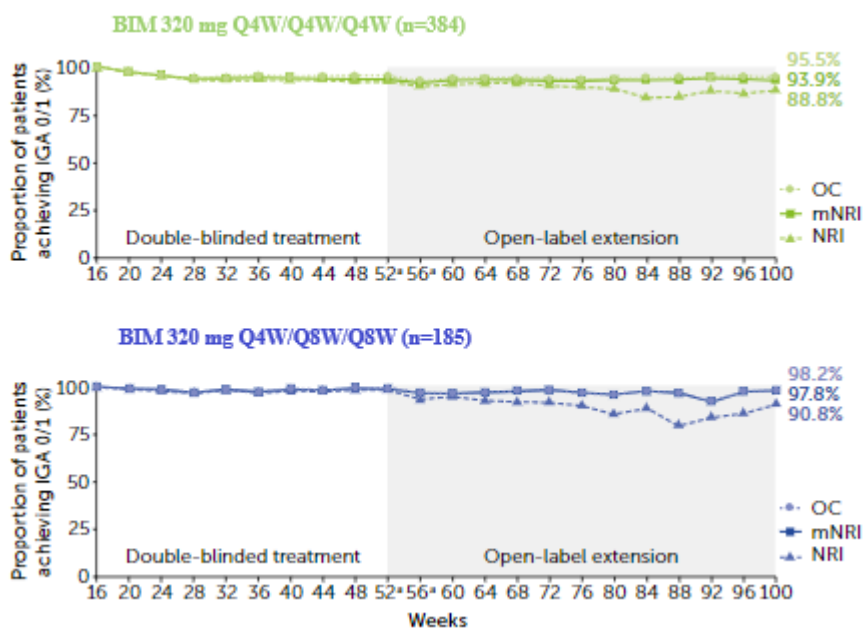
⁴ Zgodnie z ChPL Bimzelx: zalecane dawkowanie to przez pierwsze 16 tyg. co 4 tyg., a następnie co 8 tyg., z wyjątkiem pacjentów z masą powyżej 120 kg (patrz. rozdz. 3.1.1.1.1. niniejszej AWA)

⁵ Wskaźnik BSA: powierzchnia ciała objęta zmianami łuszczycowymi; wynik $\leq 1\%$ oznacza utrzymanie powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi $\leq 1\%$ (oszacowanie BSA dotkniętego łuszczycą można wykonać za pomocą obszaru dłoni, który stanowi około 1% całkowitej powierzchni ciała)

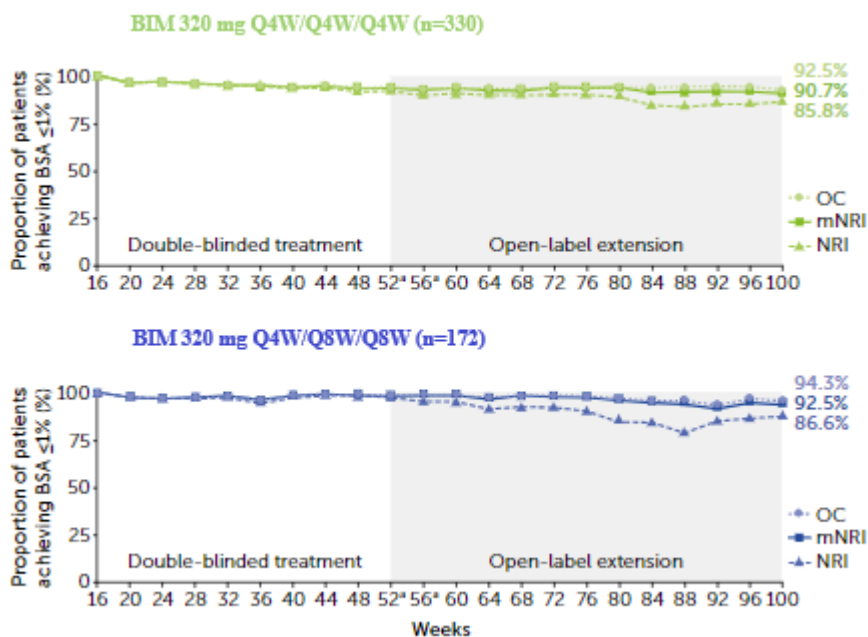
⁶ Brakujące dane zostały imputowane przy użyciu zmodyfikowanej imputacji opartej na braku odpowiedzi na leczenie (mNRI: w przypadku brakujących danych zastosowano wielokrotną imputację, z wyjątkiem chorych z brakującymi danymi po przerwaniu leczenia z powodu braku jego skuteczności, chorych tych uznano za nieodpowiadających na leczenie), imputacji opartej na braku odpowiedzi (NRI) oraz przeniesienia wyniku ostatniego zaobserwowanego przypadku (OC)



Ryc. 5. Wyniki analizy skuteczności długookresowej BIM: odsetek chorych, u których raportowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100, okres obserwacji: do 100 tyg. [BE BRIGHT (Strober 2021)]



Ryc. 6. Wyniki analizy skuteczności długookresowej BIM: odsetek chorych, u których raportowano odpowiedź IGA 0/1, okres obserwacji: do 100 tyg. [BE BRIGHT (Strober 2021)]



Ryc. 7. Wyniki analizy skuteczności długookresowej BIM: odsetek chorych, u których raportowano odpowiedź BSA ≤1%, okres obserwacji: do 100 tyg. [BE BRIGHT (Strober 2021)]

Porównanie BIM

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Wnioskodawca zaznaczył, że

zostały przedstawione w rozdz. 5.2.2. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie BIM vs ADA – porównanie bezpośrednie

Porównawczą ocenę bezpieczeństwa BIM względem ADA przeprowadzono w czasie 24 tyg. oraz dodatkowo przedstawiono zestawienie wyników z danych uzyskanych w czasie od 24. do 56 tyg. dla 3 grup chorych: BIM Q4W → BIM Q4W, BIM Q4W → BIM Q8W oraz ADA Q2W → BIM Q4W, które opisano w rozdz. 4.2.4. AKL wnioskodawcy.

Zgony

W 24 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu w grupach stosujących BIM, natomiast odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie ADA (pacjenta z nowotworem płaskonabłonkowym języka, rozpoznany 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia ADA).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony: BIM vs ADA, porównanie bezpośrednie [BE SURE, Warren 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)
			BIM	ADA	
Zgony	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	0/158 (0)	1/159 (0,6)	0,14 (0,00; 6,86)
	BIM Q4W → BIM Q8W		0/161(0)	1/159 (0,6)	0,13 (0,00; 6,74)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i ADA w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń i działań niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w czasie 24 tygodni.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs: BIM vs ADA, porównanie bezpośrednie [BE SURE, Warren 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)
			BIM	ADA	
Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	3/158 (1,9)	5/159 (3,1)	0,60 (0,14; 2,54)
	BIM Q4W → BIM Q8W		2/161 (1,2)	5/159 (3,1)	0,39 (0,07; 2,03)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	BIM Q4W → BIM Q4W		4/158 (2,5)	5/159 (3,1)	0,80 (0,21; 3,04)
	BIM Q4W → BIM Q8W		1/161 (0,6)	5/159 (3,1)	0,19 (0,02; 1,67)
Zdarzenia niepożądane ogółem	BIM Q4W → BIM Q4W		112/158 (70,9)	111/159 (69,8)	1,05 (0,65; 1,71)
	BIM Q4W → BIM Q8W		116/161 (72,0)	111/159 (69,8)	1,11 (0,69; 1,81)
Działania niepożądane	BIM Q4W → BIM Q4W		41/158 (25,9)	38/159 (23,9)	1,12 (0,67; 1,86)
	BIM Q4W → BIM Q8W		46/161 (28,6)	38/159 (23,9)	1,27 (0,77; 2,10)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	BIM Q4W → BIM Q4W		3/158 (1,9)	5/159 (3,1)	0,60 (0,14; 2,54)
	BIM Q4W → BIM Q8W		6/161 (3,7)	5/159 (3,1)	1,19 (0,36; 3,99)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane występujące u ponad 5% chorych

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% chorych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W względem ADA (11,8% vs 0%) oraz w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W względem ADA (9,5% vs 0%).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs występujące u >5% chorych: BIM vs ADA, porównanie bezpośrednie [BE SURE, Warren 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
			BIM	ADA		
Zakażenie górnych dróg oddechowych**	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	48/158 (30,4)	55/159 (34,6)	0,83 (0,52; 1,32)	-
	BIM Q4W → BIM Q8W		45/161 (28,0)	55/159 (34,6)	0,73 (0,46; 1,18)	-
Kandydoza jamy ustnej	BIM Q4W → BIM Q4W		15/158 (9,5)	0/159 (0)	8,16 (2,90; 22,98)	11 (7; 20)
	BIM Q4W → BIM Q8W		19/161 (11,8)	0/159 (0)	8,22 (3,26; 20,74)	8 (5; 14)
Nadciśnienie	BIM Q4W → BIM Q4W		6/158 (3,8)	13/159 (8,2)	0,44 (0,16; 1,20)	-
	BIM Q4W → BIM Q8W		9/161 (5,6)	13/159 (8,2)	0,66 (0,28; 1,60)	-
Biegunka	BIM Q4W → BIM Q4W		8/158 (5,1)	4/159 (2,5)	0,03 (-0,02; 0,07)	-
	BIM Q4W → BIM Q8W		5/161 (3,1)	4/159 (2,5)	0,01 (-0,03; 0,04)	-

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

**zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, zapalenie zatok, ostre zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie krtań, ropień okołomigdałkowy i zespół zatokowo-oskrzelowy

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Raportowano wystąpienie podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, nowotworów ogółem, nieczerniakowych nowotworów skóry i ciężkich zakażeń. Najczęściej występujący podwyższony poziom enzymów wątrobowych odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA względem BIM stosowanym

co 4 tygodnie (6,9% vs 1,9%). W żadnej z porównywanych grup nie raportowano przypadków: gruźlicy, aktywnej, gruźlicy utajonej, ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs specjalnego zainteresowania: BIM vs ADA, porównanie bezpośrednie [BE SURE, Warren 2021]

Punkt końcowy	Dawka	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
			BIM	ADA		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Ciężkie zakażenia	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	0/158 (0)	1/159 (0,6)	0,14 (0,00; 6,86)	-
	BIM Q4W → BIM Q8W		1/161 (0,6)	1/159 (0,6)	0,99 (0,06; 15,93)	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
Nowotwory ogółem	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	0/158 (0)	1/159 (0,6)	0,14 (0,00; 6,86)	-
	BIM Q4W → BIM Q8W		4/161 (2,5)	1/159 (0,6)	4,03 (0,44; 36,42)	-
Nieczerniakowy nowotwór skóry	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	0/158 (0)	0/159 (0)	-	-
	BIM Q4W → BIM Q8W		3/161 (1,9)	0/159 (0)	7,39 (0,76; 71,55)	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych**	BIM Q4W → BIM Q4W	24 tyg.	3/158 (1,9)	11/159 (6,9)	0,26 (0,07; 0,95)	20 (11; 186)
	BIM Q4W → BIM Q8W		4/161 (2,5)	11/159 (6,9)	0,34 (0,11; 1,10)	-

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji.

** Jako zdarzenia niepożądane definiowano: podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny we krwi, γ -glutamylotransferazy, aminotransferazy alaninowej lub aminotransferaz lub pozostałych badań czynności wątroby.

Porównanie BIM vs SEK – porównanie bezpośrednie

Porównawczą ocenę bezpieczeństwa BIM względem SEK przeprowadzono w czasie 48 tyg. (dla populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BIM lub SEK, łącznie dla wszystkich chorych przyjmujących BIM, niezależnie od schematu) oraz dodatkowo przedstawiono zestawienie wyników z danych uzyskanych w czasie od 16. do 48 tyg. w podziale zgodnym ze schematem dawkowania BIM w ramach leczenia podtrzymującego, które opisano w rozdz. 4.4.4. AKL wnioskodawcy.

Zgony

W 48 tyg. okresie obserwacji odnotowano dwa przypadki zgonu, jeden w grupie otrzymującej BIM (0,3%) oraz jeden w grupie stosującej SEK (0,3%). Obydwa zgony wystąpiły w czasie leczenia podtrzymującego. Zgon w grupie BIM Q4W → BIM Q8W był niezwiązany ze stosowaną terapią (wypadek komunikacyjny), natomiast u chorego z grupy SEK zgon nastąpił w ok. 23 tyg. leczenia z powodu wystąpienia asfiksji i aspiracji (asfiksja została uznana jako MACE, ang. major adverse cardiovascular events – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony: BIM vs SEK, porównanie bezpośrednie [BE RADIANT, Reich 2021]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)
		BIM	SEK	
Zgony	48 tyg.	1/373 (0,3)	1/370 (0,3)	0,99 (0,06; 15,92)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Profil bezpieczeństwa ogółem

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i SEK w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w czasie 48 tyg. W grupie BIM odnotowano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu do grupy SEK.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs: BIM vs SEK, porównanie bezpośrednie [BE RADIANT, Reich 2021]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
		BIM	SEK		
Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim	48 tyg.	26/373 (7,0)	15/370 (4,1)	1,77 (0,92; 3,41)	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane		22/373 (5,9)	21/370 (5,7)	1,04 (0,56; 1,93)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem		321/373 (86,1)	301/370 (81,4)	1,42 (0,96; 2,10)	-
Działania niepożądane		160/373 (42,9)	117/370 (31,6)	1,62 (1,20; 2,19)	9 (5; 25)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		13/373 (3,5)	10/370 (2,7)	1,30 (0,56; 3,00)	-

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane występujące u ponad 5% chorych

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej oraz zakażenie dróg moczowych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% chorych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej w grupie BIM względem SEK (19,3% vs. 3,0%).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs występujące u >5% chorych: BIM vs SEK, porównanie bezpośrednie [BE RADIANT, Reich 2021]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
		BIM	SEK		
Zakażenie górnych dróg oddechowych**	48 tyg.	145/373 (38,9)	154/370 (41,6)	0,89 (0,67; 1,20)	-
Kandydoza jamy ustnej***		72/373 (19,3)	11/370 (3,0)	7,81 (4,06; 14,99)	7 (5; 9)
Zakażenie dróg moczowych		25/373 (6,7)	22/370 (5,9)	1,14 (0,63; 2,05)	-

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

**zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, zapalenie zatok, ostre zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie krtani, ropień okołomigdałkowy i zespół zatokowo-oskrzelowy

***stopień nasilenia kandydozy jamy ustnej raportowanej w grupie BIM był łagodny lub umiarkowany – nie raportowano kandydozy o ciężkim nasileniu, a także przerwania leczenia z powodu wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego. Spośród chorych, u których wystąpiła kandydoza jamy ustnej, u 43,1% chorych z grupy BIM oraz u 36,4% chorych z grupy SEK odnotowano więcej niż jeden przypadek zakażenia. Większość przypadków kandydozy jamy ustnej (ponad 85%) ustąpiła w trakcie trwania badania w rezultacie leczenia przeciwgrzybiczego

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w czasie 48. tyg. obserwacji zaliczono: zakażenia grzybami z rodziny candida ogółem, kandydozę jamy ustnej oraz wystąpienie podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, z czego zakażenia grzybami z rodziny candida ogółem oraz kandydoza jamy ustnej występowała istotnie statystycznie częściej w ramieniu BIM.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs specjalnego zainteresowania: BIM vs SEK, porównanie bezpośrednie [BE RADIANT, Reich 2021]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
		BIM	SEK		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Ciężkie zakażenia	48 tyg.	8/373 (2,1)	8/370 (2,2)	0,99 (0,37; 2,67)	-
Gruźlica aktywna		0/373 (0)	0/370 (0)	-	-
Gruźlica utajona		5/373 (1,3)	4/370 (1,1)	1,24 (0,33; 4,67)	-
Zakażenia grzybami z rodziny candida ogółem		79/373 (21,2)	17/370 (4,6)	5,58 (3,23; 9,64)	NNH=7 (5; 9)
Kandydoza jamy ustnej		72/373 (19,3)	11/370 (3,0)	7,81 (4,06; 14,99)	NNH=7 (5; 9)
Kandydoza skóry		4/373 (1,1)	2/370 (0,5)	1,99 (0,36; 10,96)	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
		BIM	SEK		
Kandydoza narządów płciowych		3/373 (0,8)	5/370 (1,4)	0,59 (0,14; 2,49)	-
Kandydoza jamy ustnej i gardła		2/373 (0,5)	1/370 (0,3)	1,99 (0,18; 22,03)	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Nowotwory ogółem	48 tyg.	5/373 (1,3)	3/370 (0,8)	1,66 (0,39; 7,01)	-
Nieczerniakowy nowotwór skóry		3/373 (0,8)	3/370 (0,8)	0,99 (0,20; 4,95)	-
Zaburzenia układu immunologicznego					
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	48 tyg.	0/373 (0)	0/370 (0)	-	-
Zaburzenia psychiczne					
Myśli i skłonności samobójcze ogółem	48 tyg.	1/373 (0,3)	0/370 (0)	7,33 (0,15; 369,41)	-
Próba samobójcza		1/373 (0,3)	0/370 (0)	7,33 (0,15; 369,41)	-
Zaburzenia serca					
MACE	48 tyg.	0/373 (0)	2/370 (0,5)	0,13 (0,01; 2,14)	-
Zaburzenia żołądka i jelit					
IBD ogółem	48 tyg.	1/373 (0,3)	0/370 (0)	0,99 (0,06; 15,92)	-
WZJG		1/373 (0,3)	0/370 (0)	0,99 (0,06; 15,92)	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych**	48 tyg.	21/373 (5,6)	19/370 (5,1)	1,10 (0,58; 2,09)	-

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

** Analizowano wyniki następujących badań: stężenie aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny we krwi, γ-glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych i aminotransferazy wątrobowej lub pozostałych badań czynności wątroby

Porównanie BIM vs UST – porównanie bezpośrednie

Porównawczą ocenę bezpieczeństwa BIM względem UST (w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BIM lub UST w trakcie trwania badania) przeprowadzono w podziale na leczenie początkowe (do 16. tyg. terapii) oraz na leczenie początkowe i podtrzymujące łącznie (do 52. tyg. terapii, w ramach grupy BIM analizowano także dane obejmujące chorych, którzy w 16. tyg. terapii rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim otrzymywaniu PLC). Poniżej przedstawiono dane dla 52 tyg. okresu obserwacji (dane dla 16 tyg. okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.6 AKL wnioskodawcy).

Zgony

W 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 przypadki zgonu w grupie BIM (po jednym zgonie w okresie leczenia początkowego i podtrzymującego) i 1 przypadek zgonu w grupie UST (do 16. tyg. leczenia). Wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony: BIM vs UST, porównanie bezpośrednie [BE VIVID, Reich 2021a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)
		BIM	UST	
Zgony	52 tyg.	2/395 (0,5)	1/163 (0,6)	0,82 (0,07; 9,16)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Profil bezpieczeństwa ogółem

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i UST w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w czasie 52 tyg.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs: BIM vs UST, porównanie bezpośrednie [BE VIVID, Reich 2021a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)
		BIM	UST	
Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim	52 tyg.	24/395 (6,1)	13/163 (8,0)	0,75 (0,37; 1,50)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		21/395 (5,3)	9/163 (5,5)	0,96 (0,43; 2,14)
Zdarzenia niepożądane ogółem		323/395 (81,8)	130/163 (79,8)	1,14 (0,72; 1,80)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		21/395 (5,3)	7/163 (4,3)	1,25 (0,52; 3,00)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane występujące najczęściej

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej i zakażenie górnych dróg oddechowych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej w grupie BIM względem UST (15,2% vs. 0,6%).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs występujące u >5% chorych: BIM vs UST, porównanie bezpośrednie [BE VIVID, Reich 2021a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
		BIM	UST		
Zapalenie nosogardzieli	52 tyg.	86/395 (21,8)	36/163 (22,1)	0,98 (0,63; 1,53)	-
Kandydoza jamy ustnej		60/395 (15,2)	1/163 (0,6)	29,01 (3,99; 211,22)	7 (6; 10)
Zakażenie górnych dróg oddechowych		36/395 (9,1)	18/163 (11,0)	0,81 (0,44; 1,47)	-

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w czasie 52. tyg. obserwacji zaliczono: zdarzenia związane z wątrobą, ciężkie zakażenia oraz MACE, przy czym różnice między grupami BIM i UST nie były znamienne statystycznie. W żadnej z porównywanych grup nie raportowano przypadków: gruźlicy, aktywnej, gruźlicy utajonej, ciężkich reakcji nadwrażliwości, myśli i skłonności samobójczych, MACE, IBD ogółem.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs specjalnego zainteresowania: BIM vs UST, porównanie bezpośrednie [BE VIVID, Reich 2021a]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR* (95% CI)
		BIM	UST	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Ciężkie zakażenia	52 tyg.	5/395 (1,3)	4/163 (2,5)	0,51 (0,14; 1,92)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Nowotwory złośliwe	52 tyg.	1/395 (0,3)	1/163 (0,6)	-
Nieczerniakowy nowotwór skóry		0/395 (0)	1/163 (0,6)	-
Zaburzenia psychiczne				
Myśli i skłonności samobójcze ogółem	52 tyg.	1/395 (0,3)	1/163 (0,6)	0,41 (0,03; 6,61)
Zaburzenia serca				
MACE	52 tyg.	1/395 (0,3)	0/163 (0)	4,15 (0,60; 28,71)
Zaburzenia żołądka i jelit				
WZJG	52 tyg.	1/395 (0,3)	0/163 (0)	4,11 (0,06; 305,75)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zdarzenia zw. z wątrobą **	52 tyg.	10/395 (2,5)	4/163 (2,5)	1,03 (0,32; 3,34)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

** Większość zdarzeń niepożądanych obejmowała podwyższone poziomy badań czynności wątroby (w tym aminotransferaz wątrobowych, γ -glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny), które były przemijające i ustępowały pod koniec badania bez konieczności zmiany wysokości przyjmowanej dawki leku

Bezpieczeństwo długookresowe BIM stosowanego do 100 tyg.

Profil bezpieczeństwa ogółem

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałych w trakcie leczenia na 100 pacjentolat wynosiła odpowiednio 5,9 i 5,0. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem wynosiła 192,7 na 100 pacjentolat, działań niepożądanych ogółem 35,5 na 100 pacjentolat, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu 0,3 na 100 pacjentolat oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia 3,3 na 100 pacjentolat.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej oraz zapalenie górnych dróg oddechowych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 39. Ocena długookresowego bezpieczeństwa BIM, 16-100 tyg. [BE BRIGHT, Strober 2021]

Punkt końcowy	BIM 320 mg Q4W		BIM 320 mg Q8W		BIM 320 mg ogółem	
	EAIR/100 PY (95% CI)*	N	EAIR/100 PY (95% CI)*	N	EAIR/100 PY (95% CI)*	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6,2 (5,1; 7,4)	1456	5,3 (3,8; 7,0)	930	5,9 (5,0; 6,9)	1495
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałe w trakcie leczenia						
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	5,3 (4,3; 6,5)	1456	4,8 (3,4; 6,5)	930	5,0 (4,2; 5,9)	1495
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia*						
Zdarzenia niepożądane ogółem	219,6 (207,3; 232,3)	1456	141,4 (129,6; 153,9)	930	192,7 (182,5; 203,3)	1495
Działania niepożądane ogółem	43,4 (39,8; 47,1)	1456	28,9 (25,0; 33,2)	930	35,5 (32,8; 38,3)	1495
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,3 (0,1; 0,7)	1456	0,3 (0,1; 1,0)	930	0,3 (0,2; 0,6)	1495
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3,6 (2,8; 4,5)	1456	2,7 (1,8; 4,1)	930	3,3 (2,7; 4,1)	1495
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia**						
Zapalenie nosogardzieli	21,7 (19,4; 24,2)	1456	17,2 (14,3; 20,4)	930	19,3 (17,5; 21,2)	1495
Kandydoza jamy ustnej	16,4 (14,5; 18,5)	1456	9,6 (7,6; 12,0)	930	12,9 (11,5; 14,4)	1495
Zapalenie górnych dróg oddechowych	9,1 (7,8; 10,7)	1456	8,3 (6,5; 10,5)	930	8,4 (7,3; 9,6)	1495

* Współczynniki zapadalności skorygowane o ekspozycję (EAIR, ang. Exposure-adjusted incidence rates) określają częstość występowania nowych przypadków na 100 pacjentolat (PY, ang. patient years).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Sbidian 2022: porównanie BIM vs wszystkie komparatory (tj. ADA, ETA, INF, CER, UST, IKS, GUS, SEK, TIL i RIS) – porównanie pośrednie

W przeglądzie uwzględniono 167 badań, w tym 6 dotyczących BIM (BE ABLE 1 2018, BE READY 2021, BE RADIANT 2021, BE SURE 2021, BE VIVID 2021). Wykazano, że najskuteczniejszymi lekami w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi PASI 90 były (w kolejności zgodnie z SUCRA⁷): infliksymab (RR=50,19 (95% CI 20,92; 120,45), SUCRA=95,6), bimekizumab (RR=30,27 (95% CI 25,45; 36,01), SUCRA=90), iksekizumab (RR=30,19 (95% CI 25,38; 35,93), SUCRA=89,6), ryzankizumab (RR=28,75 (95% CI 24,03; 34,39), SUCRA=83,9). Autorzy przeglądu zaznaczyli, że skuteczność kliniczna ww. leków była porównywalna pomiędzy nimi.

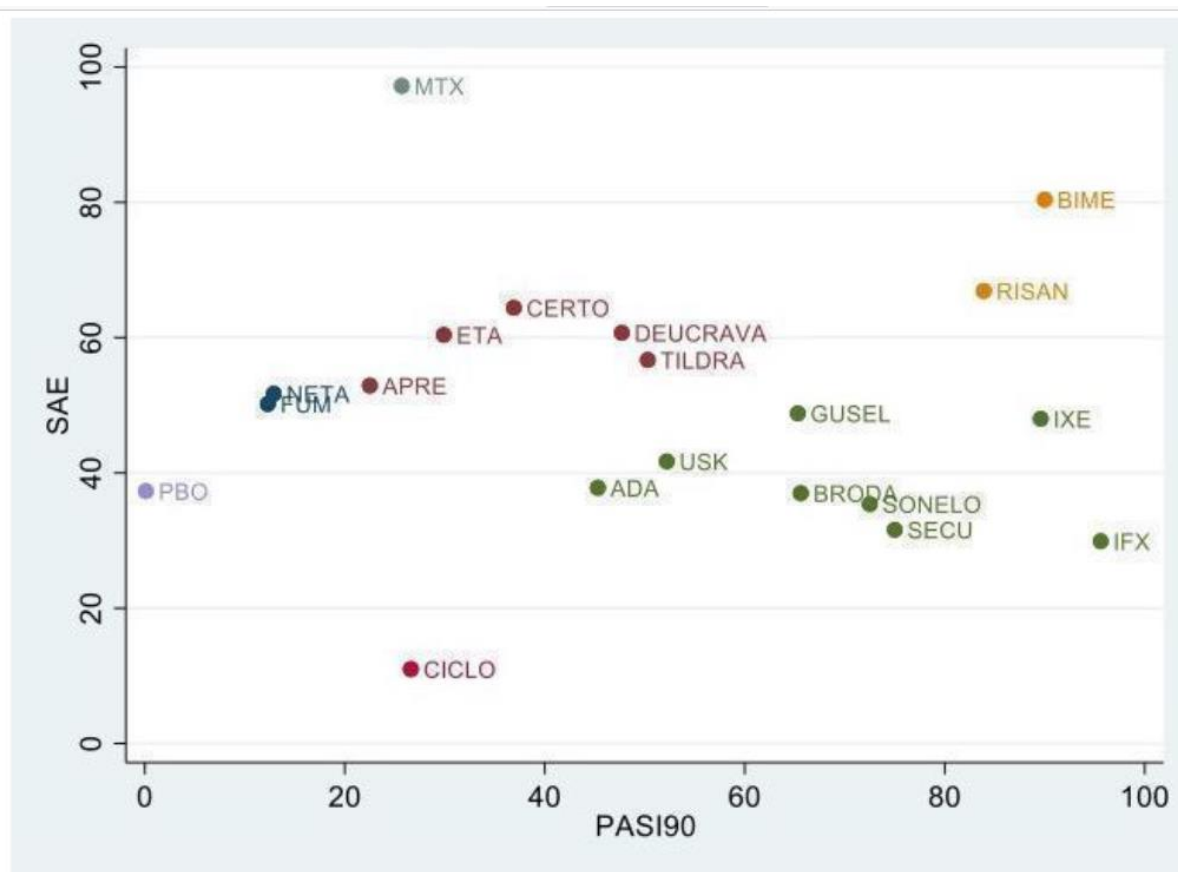
Nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej pomiędzy żadną z interwencji, a placebo pod względem ryzyka wystąpienia SAE. Jednak autorzy przeglądu zaznaczyli, że badania niekonsekwentnie przedstawiały wyniki dotyczące bezpieczeństwa, dlatego do tych wyników należy podchodzić z ostrożnością.

Wyniki przedstawiono na diagramie poniżej.

⁷ Ranking SUCRA (ang. Surface Under the Cumulative Ranking): wartości od 0 do 100%. Im wyższa wartość SUCRA i im bliżej 100%, tym większe prawdopodobieństwo, że terapia znajduje się na najwyższym lub jednym z najwyższych rang; im bliższa 0 wartość SUCRA, tym większe prawdopodobieństwo, że terapia znajduje się na najniższym lub jednym z najniższych rang.

i mniejsze niż 1 dla SAE sprzyja leczeniu po lewej stronie). Pewność dowodów została sklasyfikowana jako wysoka (zaznaczona na zielono), umiarkowana (na niebiesko), niska (na żółto) i bardzo niska (na czerwono). Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

ACI: acytretyna; ADA: adalimumab; APR: apremilast; BIME: bimekizumab; BRODA: brodalumab; CERTO: certolizumab; CICLO: cyklosporyna; DEUKRAWA: deukrawacytynib; ETA: etanercept; FUM: kwas fumarowy; IFX: infliksymab; IXE: iksekizumab; GUSEL: guselkumab; MTX: metotreksat; NETA: netakimab; PBO: placebo; RISAN: ryzankizumab; SECU: sekukinumab; SONELO: sonelokimab; TILDRA: tyltrakizumab; USK: ustekinumab



Ryc. 13. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa (ranking SUCRA dla PASI 90, SAE): porównanie pośrednie [Sbidian 2022]*

*Wyniki mierzono w fazie indukcji (ocena od 8 do 24 tygodnia po randomizacji).

ACI: acytretyna; ADA: adalimumab; APR: apremilast; BIME: bimekizumab; BRODA: brodalumab; CERTO: certolizumab; CICLO: cyklosporyna; DEUKRAWA: deukrawacytylib; ETA: etanercept; FUM: kwas fumarowy; IFX: infliksymab; IXE: iksekizumab; GUSEL: guselkumab; MTX: metotreksat; NETA: netakimab; PBO: placebo; RISAN: ryzankizumab; SECU: sekukinumab; SONELO: sonelokimab; TILDRA: tyltrakizumab; USK: ustekinumab

W przypadku pozostałych wyników dotyczących skuteczności (PASI 75, PGA 0/1), autorzy przeglądu stwierdzili, że wyniki były podobne do wyników dla PASI 90.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowe informacje na podstawie danych ADRReports / WHO UMC / EMA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania BIM na stronach EMA, FDA, URPLWMIpB i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) oraz w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports). Jako datę ostatniego dostępu do ww. źródeł wskazano 11.03.2022 r.

W bazie ADRReports (łącznie 18 przypadków) oraz WHO UMC (łącznie 20 przypadków) wnioskodawca odnalazł zgłoszenia dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem (zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia serca, zaburzenia układ oddechowy, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia nerek i dróg moczowych). Ponadto wnioskodawca przedstawił rodzaje zagrożeń związanych ze stosowaniem BIM na podstawie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bimzelx [EMA RMP 2021]. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7. AKL wnioskodawcy.

Analityk Agencji w dniu 25.07.2022 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania BIM.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Bimzelx (ostatnia aktualizacja z dnia: 17.05.2022 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Bimzelx, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu bimekizumabem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych.

Natomiast często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) po terapii BIM występują:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze, zakażenia ucha, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie mieszków włosowych
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zapalenie skóry i wyprysk, trądzik
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównania bezpośrednio BIM względem ADA, SEK oraz UST wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie poprawy nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi, mierzonej za pomocą wskaźnika PASI: wykazano przewagę terapii BIM względem ADA, SEK i UST w zakresie PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Ponadto, wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BIM w porównaniu do ADA, SEK i UST w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali IGA (uzyskanie całkowitego wyeliminowania łuszczycowych zmian skórnych lub obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych choroby) oraz w zakresie jakości życia, ocenianej w skali DLQI. Dodatkowo porównanie bezpośrednio BIM względem UST wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie nasilenia objawów łuszczycy, mierzonego w skali P-SIM, dotyczącej oceny stopnia nasilenia łuszczenia skóry oraz nasilenia świądu (w zakresie oceny nasilenia bólu wykazano wyższą skuteczność BIM względem UST, przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej).

Ponadto, wykazano, iż częstość osiągania odpowiedzi PASI 100, a także skuteczność terapii oceniana w skali IGA oraz za pomocą wskaźnika BSA wśród chorych odpowiadających na leczenie BIM utrzymywała się na względnie stałym poziomie w długim okresie obserwacji, tj. do 100 tyg. terapii.

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z łuszczycą plackowatą z wynikiem PASI od 10 do 12. Kryteria włączenia do badań bezpośrednio porównujących BIM z ADA, SEK i UST (badania BE RADIANT, BE SURE, BE VIVID) obejmowały pacjentów z łuszczycą plackowatą z PASI ≥ 12 .

Do pozostałych ograniczeń należą: brak badań bezpośrednio porównujących GUS z pozostałymi komparatorami: ETA, INF, CER, IKS, GUS, TIL i RIS oraz brak analizy bezpieczeństwa dla porównania BIM z większością komparatorów: tj. ETA, INF, CER, IKS, GUS, TIL i RIS.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 3 przeglądy systematyczne. Wnioski z odnalezionych przeglądów były zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy dla badań bezpośrednich tj. wskazywano na istotne statystycznie różnice na korzyść BIM względem ADA, SEK i UST w zakresie wskaźników PASI. Natomiast wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (NMA) nie były spójne z włączonymi do analizy przeglądami systematycznymi. W przeglądzie Armstrong 2022 (uwzględnione badania dla BIM: BEVIVID, BE RADIANT oraz BE SURE) wykazano, że najskuteczniejszymi lekami w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi PASI 75/90/100 w 48.–56. tyg. w rankingu SUCRA były: RIS (SUCRA: 98,5%) i BIM

dawkowany co 4 tyg. [Q4W] (83,8%), BIM dawkowany co 4, a następnie co 8 tyg. [Q8W] (72,7%). Jednak nie wykazano istotnych różnic między odsetkami odpowiedzi PASI pomiędzy RIS i BIM. W przeglądzie Xu 2021 (dla BIM włączono jedynie badanie BE ABLE 1) wykazano, że IKS (RR=136,08 (95% CI 97,32; 195,58)), RIS (RR=100 (95% CI 100; 50)) i BIM (RR=182,32 (95% CI 25,12; 4303,81)) cechowała najwyższa skuteczność w zakresie PASI 90 w porównaniu do placebo w 16 tyg., jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi technologiami. Natomiast w przeglądzie Sbidian 2022, dla okresu obserwacji od 8 do 24 tyg. wykazano, że najskuteczniejszymi lekami w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi PASI 90 były (w kolejności SUCRA): INF (RR=50,19 (95% CI 20,92; 120,45), SUCRA=95,6), BIM (RR=30,27 (95% CI 25,45; 36,01), SUCRA=90), IKS (RR=30,19 (95% CI 25,38; 35,93), SUCRA=89,6), RIS (RR=28,75 (95% CI 24,03; 34,39), SUCRA=83,9). Autorzy przeglądu zaznaczyli, że skuteczność kliniczna była porównywalna pomiędzy tymi technologiami.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych nie można stwierdzić, że BIM jest najbardziej skuteczny ze wszystkich uwzględnionych leków biologicznych. Jednak, należy podkreślić, że BIM jest wymieniany jako jeden z najbardziej skutecznych leków, pomiędzy którymi skuteczność jest porównywalna (INF, BIM, IKS, RIS).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce bimekizumabu (Bimzelx, BIME) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą w ramach Programu lekowego B.47”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorami dla bimekizumabu są leki biologiczne aktualnie refundowane w leczeniu łuszczycy plackowatej w ramach obowiązującego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, tj.: ustekinumab (UST), sekukinumab (SEK), iksekizumab (IKS), guselkumab (GUS), tyldrakizumab (TIL), ryzankizumab (RYS), infliksymab (INF), adalimumab (ADA), etanercept (ETA) oraz certolizumab pegol (CER).

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis, CCA).

AE przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel 2016. Wykorzystano model Markowa, dostosowany do warunków polskich, przeprowadzono modelowanie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i nawrotu choroby, kosztów, użyteczności oraz liczby linii leczenia

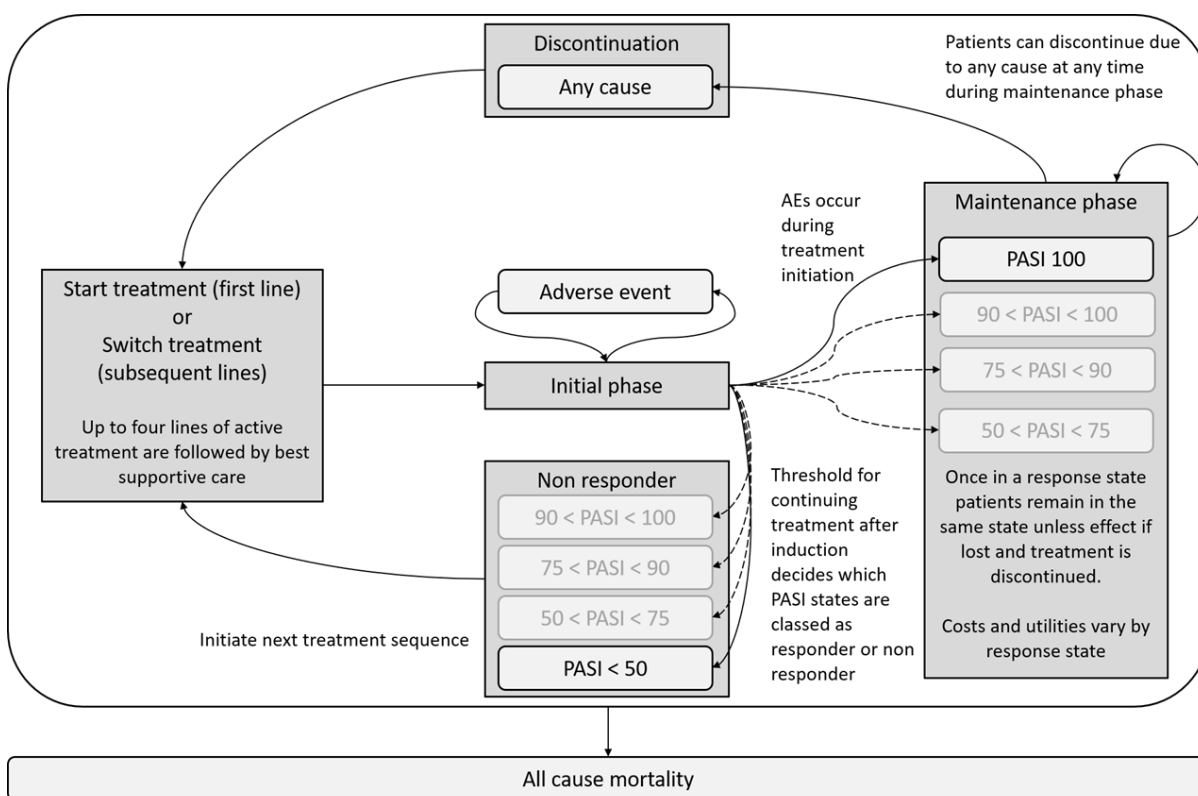
„Na podstawie danych z badań włączonych do Analizy klinicznej stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy nawrotu objawów choroby nie są stałe w czasie (podobnie jak prawdopodobieństwo śmierci chorego). W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie

W modelu uwzględniono następujące, wykluczające się stany zdrowia:

-
-
-
-
-
-
-

Założono, iż pacjenci

Na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ dotyczących realizacji aktualnego programu lekowego B.47, wnioskodawca przyjął następujące sekwencje leczenia chorych, w zależności od zastosowanej terapii w ramach I linii, zakładając, że stosowane będą tylko substancje o najwyższych udziałach w poszczególnych grupach (tj. w grupie inhibitorów: TNF-alfa: ADA; IL-17: SEK; IL-23: RYZ; IL-12/23: UST):



Ryc. 14. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Wnioskodawca jednakże wskazał, iż „w ramach struktury modelu przedstawionej na schemacie uwzględniono możliwość modelowania zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia indukcyjnego. W niniejszej analizie ekonomicznej nie modelowano odsetków chorych doświadczających zdarzeń niepożądanych, w związku z czym stan ten w przyjętej strukturze modelu faktycznie nie funkcjonuje.”

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wynosi

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. W analizie podstawowej uwzględniono „średnie

prawdopodobieństwa wystąpienia wyników PASI 50, PASI 75, PASI 90 i PASI 100 dla poszczególnych technologii, zaś w analizie scenariuszy testowano uwzględnienie dolnych oraz górnych granic 95% przedziału wiarygodności dla wyników skuteczności PASI. W analizie scenariuszy testowano również uwzględnienie wyników skuteczności w skali PASI z badań bezpośrednio porównujących BIM z komparatorami, tj. z badań: BE RADIANT [Reich 2021], BE SURE [Warren 2021] i BE VIVID [Reich 2021a].”

Wnioskodawca wskazał, iż

„Założono, iż „pacjenci, u których uzyskano wartość PASI \geq 75 (tj. chorzy w stanach PASI 75-89, PASI 90-99 oraz PASI 100), przechodzą do okresu leczenia podtrzymującego i w każdym jego cyklu doświadczają stałego ryzyka przerwania danej terapii (dyskontynuacji) niezależnie od stanu, w którym się znajdują. Na podstawie wyników badania opisanego w publikacji Iskandar 2016 w analizie podstawowej przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji dowolnej linii leczenia w Programie lekowym B.47 jest równe 20% (suma odsetka 2,5% chorych z dyskontynuacją leczenia oraz 17,5% zmieniających terapię w ciągu 12 miesięcy badania).”

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania leczenia w programie lekowym uznano za koszty nieróżniące, w związku z czym nie zostały uwzględnione w obliczeniach AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca zwrócił uwagę, iż zgodnie z ChPL Bimzelx,

Substancje czynne stosowane w ramach BSC wyznaczono na podstawie danych z badania Fonia 2010. „Spośród terapii systemowych stosowanych przez 76 chorych przed podjęciem leczenia biologicznego w badaniu wybrano te, które są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (metotreksat, acytretyna, cyklosporyna). W obliczeniach przyjęto udziały poszczególnych substancji na poziomie notowanym w badaniu Fonia 2010 (stąd ich suma przekracza 100%).”

„Koszt podskórnego podania leku wyznaczono (...) na podstawie wyceny świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu w ramach Zarządzenia programy lekowe, przy czym założono, że koszt ten jest naliczany tylko przy pierwszym podaniu danego leku, natomiast następnę wstrzyknięcia chory wykonuje samodzielnie.

Koszt dożylnego podania infliksymabu wyznaczono (...) na podstawie wyceny świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu z Zarządzenia programy lekowe.

W przypadku leków podawanych doustnie składających się na BSC nie uwzględniono kosztu podania.”

Użyteczności stanów zdrowia








































































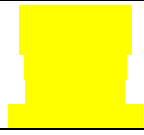
W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowane na podstawie

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 40. Wybrane założenia i koszty w analizie podstawowej wnioskodawcy – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie					Źródło
Charaktery- styka pacjentów	wiek	45,3 lat					Reich 2021, Warren 2021, Reich 2021a
	masa ciała	89,5 kg					
	odsetek mężczyzn	68,2%					Reich 2021, Warren 2021, Reich 2021a, Statystyki NFZ
Skuteczność leczenia	Tabela 41. Prawdopodobieństwa skuteczności leczenia indukcyjnego wg przedziałów PASI						 Fonia 2010
	Terapia	PASI					
		< 50 ⁸	50-74	75-89	90-99	100	
	BIM						
	ADA						
	CER						
	ETA						
	GUS						
	INF						
	IKS						
	RYZ						
	SEK						
	TYL						
	UST 45 mg						
UST 90 mg ⁹							
BSC ¹⁰							
PLC							
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii w programie lekowym	20%					Iskander 2016	
Wartości użyteczności	Tabela 42. Wartości użyteczności na podstawie kwestionariusza EQ-5D uwzględnione w analizie podstawowej						
	Stan		Wartość użyteczności				

⁸ „Prawdopodobieństwo osiągnięcia wyniku PASI < 50 obliczono jako różnicę jedności oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI ≥ 50”

⁹ „Zgodnie z ChPL Stelara dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka jednostkowa UST wynosi 90 mg (dla pozostałych chorych 45 mg), w związku z tym w analizie modelowano oddzielnie skuteczność 2 różnych dawek UST, a wyniki analizy ważono finalnie udziałami grup chorych o masie ciała ≤ 100 kg i > 100 kg”

¹⁰ „Prawdopodobieństwa dla BSC oszacowano jako średnią wyników uzyskanych dla acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu ważoną względny udziałami tych substancji w badaniu Fonia 2010”

	Leczenie indukcyjne		
	PASI < 50		
	PASI 50-74		
	PASI 75-89		
	PASI 90-99		
	PASI 100		
Koszty i zużycie			
BIM	dawkowanie	320 mg (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni	ChPL Bimzelx
	cena zbytu netto		Założenie wnioskodawcy
	cena hurtowa		
	roczny koszt		
ADA	dawkowanie	dawka początkowa: 80 mg podskórnie, a następnie po upływie 1 tyg. od dawki początkowej: 40 mg podskórnie co 2 tyg.	ChPL Amgevita
	koszt za 1 mg	3,98 zł	
	roczny koszt		
CER	dawkowanie	400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia á 200 mg) w tygodniach 0., 2. i 4.; następnie dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie.	ChPL Cimzia
	koszt za 1 mg	4,43 zł	
	roczny koszt		
ETA	dawkowanie	25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu	ChPL Enbrel
	koszt za 1 mg	4,39 zł	
	roczny koszt		
INF	dawkowanie	5 mg/kg m.c. (infuzja dożylna); następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania: dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tyg.	ChPL Remsima
	koszt za 1 mg	2,82 zł	
	roczny koszt		
UST	dawkowanie	dawka początkowa: 45 mg (podskórnie), następnie dawka 45 mg po 4 tyg., a potem co 12 tyg. Pacjenci z m.c. > 100 kg dawka początkowa: 90 mg (podskórnie), następnie dawka 90 mg po 4 tyg., a potem co 12 tyg.	ChPL Stelara
	koszt za 1 mg	149,75 zł	
	roczny koszt		
IKS	dawkowanie	160 mg podskórnie (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tyg. 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tyg. 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca: 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tyg.	ChPL Taltz
	koszt za 1 mg	29,69 zł	
	roczny koszt		
SEK	dawkowanie	300 mg (podskórnie) podawana w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie dawka podtrzymująca raz na miesiąc	ChPL Cosentyx
	koszt za 1 mg	10,37 zł	
	roczny koszt		
GUS	dawkowanie	100 mg (podskórnie) w tyg. 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tyg.	ChPL Tremfya
	koszt za 1 mg	66,36 zł	

	roczny koszt					
RYZ	dawkowanie	150 mg (wstrzyknięcia podskórne) w tyg. 0. i w tyg. 4., a następnie co 12 tyg.	ChPL Skyrizi			
	koszt za 1 mg	57,39 zł				
	roczny koszt					
TYL	dawkowanie	100 mg (wstrzyknięcia podskórne) w tyg. 0. i 4. A następnie co 12 tyg.	ChPL Ilumetri			
	koszt za 1 mg	70,44 zł				
	roczny koszt					
BSC	Koszt za 1 mg i za 1 DDD	Tabela 43. Koszty BSC				Dane NFZ, Wykaz leków refundowanych, dobowe dawkowanie na podstawie wartości DDD publikowanych na stronie WHO
		Substancja				
		metotreksat				
		cyklosporyna				
	acytretyna					
średnia						
	roczny koszt					
Koszt podania leków w PL		podanie podskórne: 108,16 zł podanie dożylnie: 486,72 zł	Zarządzenie programu lekowe			

Szczegółowe parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w rozdz. 5., 7., 8. i 9. AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs ADA

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	ADA	BIM	ADA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
Oszacowany ICUR dla porównania BIM [redacted] z perspektywy NFZ, [redacted]
[redacted] natomiast z perspektywy wspólnej [redacted]
[redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs CER

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	CER	BIM	CER
Koszt leczenia [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	CER	BIM	CER
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
[redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM [redacted] Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs ETA

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	ETA	BIM	ETA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te [redacted] znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast wartości [redacted] znajdują się [redacted] progu.

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs GUS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	GUS	BIM	GUS
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs INF

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	INF	BIM	INF
Koszt leczenia [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	INF	BIM	INF
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
 Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs INF [redacted]
 [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]
 [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności,
 o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs IKS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	IKS	BIM	IKS
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
 Oszacowany ICUR dla porównania BIM [redacted]
 [redacted] Wartości te znajdują się [redacted]
 progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs RYS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	RYS	BIM	RYS
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
 Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted]
 [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]
 [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności,
 o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 51. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs SEK

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	SEK	BIM	SEK
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	SEK	BIM	SEK
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
 Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted]
 [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]
 Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności,
 o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs UST

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	UST	BIM	UST
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
 Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted]
 [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]
 Wartości te [redacted] znajdują się [redacted] progu
 opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast wartości [redacted] znajdują
 się [redacted] progu.

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej, porównanie BIM vs TYL

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	TYL	BIM	TYL
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BIM w miejsce [redacted]
 Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted]
 [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]
 Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności,
 o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla poszczególnych porównań, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku

życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wyniki analizy progowej

Porównanie	Cena progowa dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2 wstrzykiwacze á 1 ml [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
BIM vs ADA		
BIM vs CER		
BIM vs ETA		
BIM vs GUS		
BIM vs INF		
BIM vs IKS		
BIM vs RYS		
BIM vs SEK		
BIM vs UST		
BIM vs TYL		

Oszacowane wartości progowe, od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższość BIM nad technologią dotychczas refundowaną we wnioskowanym wskazaniu.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości (AWW), która obejmowała analizę jednokierunkową oraz z analizę scenariuszy.

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach AWW odstąpiono od przeprowadzenia analizy probabilistycznej (wielokierunkowej), uzasadniając to tym, że „modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie), odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.” Ponadto, wnioskodawca wskazał, iż ze względu na

Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy

W ramach analizy jednokierunkowej przede wszystkim testowano wartości skrajne parametrów, które według wnioskodawcy „w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki”. Natomiast w ramach analizy scenariuszy „testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie”.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości i analizy scenariuszy testowano:

-

¹¹ 166 758 zł / QALY

- alternatywną długość horyzontu czasowego: [REDACTED]
- alternatywną liczbę modelowanych linii leczenia: [REDACTED]
- [REDACTED]
- alternatywny wiek pacjentów włączanych do programu lekowego: [REDACTED]
- alternatywne odsetki mężczyzn włączanych do programu lekowego: [REDACTED]
- alternatywną masę ciała pacjentów włączanych do programu lekowego: [REDACTED]
- uwzględnienie chorych leczonych BIM co 4 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego [REDACTED]
- alternatywny koszt dożylnego podania leku w ramach programu lekowego: [REDACTED]
- [REDACTED]
- alternatywne dane dotyczące oceny skuteczności leczenia indukcyjnego: uwzględnienie:
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - danych z badania BE VIVID,
 - danych z badania BE RADIANT;
- uwzględnienie parametrów skuteczności placebo jako źródła danych o skuteczności dla linii leczenia BSC;
- alternatywne źródło danych dotyczących prawdopodobieństwa dyskontynuacji terapii w fazie leczenia podtrzymującego: Warren 2015: dla terapii inhibitorami TNF-alfa: 24,3% oraz dla terapii inhibitorami interleukiny: 11,6%;
- uwzględnienie alternatywnych źródeł danych dla wartości użyteczności: badania dla CER, [REDACTED] Barker 2021, Pickard 2017;
- uwzględnienie IKS jako inhibitora IL-17 w ścieżce leczenia;
- uwzględnienie GUS jako inhibitora IL-23 w ścieżce leczenia;
- alternatywną sekwencję leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa:
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- alternatywną sekwencję leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorem IL-17:
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- alternatywną sekwencję leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorem IL-23:
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]

- alternatywną sekwencję leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorem UST:

[Redacted text]

- [Redacted text]
- uwzględnienie współczynników użyteczności zależnych od wieku.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało największe zmiany lub zmianę wnioskowania (wyniki zaznaczono czcionką pogrubioną) w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 17.5. AE wnioskodawcy.

Tabela 55. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	
		[Redacted]	[Redacted]
BIM vs ADA			
Wartość analizy podstawowej		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIM vs CER			
Wartość analizy podstawowej		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIM vs ETA			
Wartość analizy podstawowej		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹² Wartości w populacji chorych z wynikiem w skali DLQI >10 wg amerykańskich taryf skali EQ-5D-3L

¹³ Wartości w populacji chorych z wynikiem w skali DLQI >10 wg angielskich taryf skali EQ-5D-5L

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIM vs GUS			
Wartość analizy podstawowej		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIM vs INF			
Wartość analizy podstawowej		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIM vs IKS			
Wartość analizy podstawowej		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIM vs RYZ			
Wartość analizy podstawowej		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIM vs SEK			
Wartość analizy podstawowej		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIM vs UST			
Wartość analizy podstawowej		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ ICUR [PLN/QALY]	
BIM vs TYL			
Wartość analizy podstawowej			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi w ramach analizy wrażliwości, z perspektywy NFZ, dla porównań:

[Redacted text]

powodowało zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej dla tych porównań [Redacted text]

Dla porównanie [Redacted text]
 [Redacted text]
 [Redacted text] także powodowało zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej: [Redacted text]
 Ponadto, w przypadku większości ww. testowanych parametrów /
 scenariuszy [Redacted text]

Również dla porównania [Redacted text] testowanie niektórych parametrów /
 scenariuszy powodowało zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej: [Redacted text]
 [Redacted text]

Ogólnie, na wyniki analizy [Redacted text] duży wpływ miało
 testowanie [Redacted text]
 [Redacted text]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację określono zgodnie w wnioskiem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wyniki analizy podstawowej AE przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Natomiast wyniki analizy wrażliwości przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ, a wyniki dla perspektywy wspólnej możliwe były do wygenerowania w modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto [redacted] W opinii analityków Agencji jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże wyszukiwanie obejmowało tylko jedną bazę (Medline). [redacted]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 14. AE wnioskodawcy):

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy „wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych [redacted] Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.”

- [redacted]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania BIM z poszczególnymi komparatorami (tj. ADA, ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, SEK, TIL, UST), wykonano analizę kosztów-użyteczności. W ramach AKL wnioskodawcy bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii możliwe było jedynie względem ADA, UST i SEK (na podstawie badań BE SURE, BE RADIANT, BE VIVID i BE BRIGHT). Zdaniem analityków Agencji, dla porównań BIM vs ADA, BIM vs UST i BIM vs SEK wykonano prawidłowy typ analizy. Natomiast porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BIM z pozostałymi komparatorami przeprowadzono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] trudno jednoznacznie wskazać czy dla porównania BIM względem pozostałych komparatorów (tj. ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, TIL) zastosowano prawidłową technikę analityczną. Należy jednakże zaznaczyć, iż w ramach AE wnioskodawca przedstawił także analizę kosztów i konsekwencji (patrz rozdz. 10.2. AE wnioskodawcy).

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym. Należy zauważyć, iż w oszacowania w ramach analizy wrażliwości zostały przeprowadzone jedynie z perspektywy NFZ, jednakże model ekonomiczny wnioskodawcy umożliwia przeprowadzenie oszacowań analizy wrażliwości także z perspektywy wspólnej.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z większością komparatorów (tj. ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, TIL), w ramach AKL przedstawiono wyniki [REDACTED]. W związku z tym ograniczenia [REDACTED] mogą również powodować ograniczenia oszacowań w AE wnioskodawcy. Ponadto, w ramach AE wnioskodawcy konieczna była ekstrapolacja danych – potrzebę tą wnioskodawca uznał za ograniczenie analizy: wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych [REDACTED]. Wiąże się to z niepewnością.”

Wnioskodawca wskazał, iż [REDACTED]. Jednakże nie przedstawiono żadnych oszacowań dotyczących kosztów leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych czy zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, w związku z tym, analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji twierdzenia, iż [REDACTED]. Należy także zwrócić szczególną uwagę, iż w ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpieczeństwa BIM

względem jedynie części komparatorów, tj. ADA, SEK i UST (porównania bezpośrednie), natomiast nie przedstawił żadnego porównania profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami (tj. ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, TIL). W związku z tym, nie można jednoznacznie stwierdzić, czy pominięcie w ramach AE wnioskodawcy uwzględnienia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jest podejściem zasadnym, a wyniki oszacowań AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością. Warto także zauważyć, iż pierwotna struktura modelu elektronicznego wnioskodawcy uwzględniała możliwość modelowania zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia indukcyjnego.

Należy zwrócić szczególną uwagę, iż wyniki analizy wrażliwości wskazują, że na wyniki AE duży wpływ mają uwzględnione

(patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA). Ponadto, na podstawie danych NFZ dotyczących leków stosowanych w ramach programu lekowego B.47, określono substancje o najwyższych udziałach w poszczególnych grupach (tj. w grupie inhibitorów: TNF-alfa: ADA; IL-17: SEK; IL-23: RYZ; IL-12/23: UST) i założono, że tylko te substancje będą uwzględniane w ramach sekwencji leczenia chorych po niepowodzeniu leczenia w I linii. W związku z tym, w ramach AE nie uwzględniono możliwości stosowania w ramach kolejnych linii części substancji dostępnych dla pacjentów z łuszczycą plackowatą w ramach programu lekowego B.47, tj.:

- inhibitorów TNF-alfa: ETA, INF, CER;
- inhibitorów IL-17: IKS;
- inhibitorów IL-23: GUS, TYL.

W ramach analizy wrażliwości nie testowano możliwości stosowania w ramach alternatywnych sekwencji terapii innych niż ADA, SEK, RYZ i UST substancji. W związku z powyższymi ograniczeniami dotyczącymi sekwencji poszczególnych terapii, wyniki AE wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Wnioskodawca wskazał, iż „Biorąc pod uwagę fakt, że historycznie grupą substancji czynnych o najwyższych udziałach w Programie lekowym B.47 były inhibitory TNF-alfa, należy je traktować jako leki stosowane w najwcześniejszej możliwej fazie leczenia.” Jest to założenie arbitralne wnioskodawcy.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej i scenariuszowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (Obwieszczenie MZ aktualne na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA: z dnia 22.08.2022 r.). Jednakże w AE wnioskodawcy koszty komparatorów oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych (w tym PL B.47) oraz na podstawie danych z przetargów publicznych. Natomiast w ramach prac nad niniejszą AWA, analitycy Agencji zidentyfikowali nowsze dane kosztowe dotyczące cen UST, niż były dostępne na dzień złożenia wniosku, w związku z tym w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania uwzględniające ww. dane (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA).

Należy także zauważyć, iż nie są znane rzeczywiste wartości RSS dla komparatorów i dane DGL, mogą ich nie odzwierciedlać.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono: walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej:

- „sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY)”;
- „sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równanie: odsetek chorych w stanie leczenie indukcyjne + odsetek chorych w stanie PASI < 50 + odsetek chorych w stanie PASI 50-74 + odsetek chorych w stanie PASI 75-89 + odsetek

chorych w stanie PASI 90-99 + odsetek chorych w stanie PASI 100 + odsetek chorych w stanie zgon = 1.”

Wnioskodawca przedstawił podsumowanie przeprowadzonej walidacji wewnętrznej (patrz rozdz. 13.1. AE wnioskodawcy).

Wnioskodawca w celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadził przegląd analiz ekonomicznych i odnalazł brytyjską publikację NICE 2021, dotyczącą porównania BIM z IKS, RYZ i brodalumabem w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę płacowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których niebiologiczne leczenie systemowe lub fototerapia były nieskuteczne, źle tolerowane lub przeciwwskazane.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej uzasadniając to

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na odnalezione dane kosztowe dla UST przeprowadzono obliczenia własne z uwzględnieniem alternatywnych wartości ww. leków, przy zachowaniu pozostałych parametrów modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji

Substancja	Analiza podstawowa wnioskodawcy	Dane NFZ, średnia	Dane NFZ, średnia z ost. 6 mies.
UST	149,75 zł		

Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano niższe dostępne ceny, tj. średnią z ostatnich 6 miesięcy dla UST, oraz średnią na podstawie wszystkich dostępnych danych dla SEK (od stycznia 2019 r.).

Tabela 58. Wyniki obliczeń własnych Agencji, porównanie BIM vs UST

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	BIM	UST	BIM	UST
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami własnymi analityków Agencji, uwzględnienie alternatywnych danych kosztowych dla UST, oszacowane wartości ICUR dla porównania BIM vs UST w wariancie z RSS:;

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że BIM w porównaniu Natomiast w przypadku pozostałych porównań, stosowanie BIM w miejsce

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z przyjętych przez wnioskodawcę [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że wyniki analizy wrażliwości również wskazywały, iż na wyniki AE duży wpływ mają uwzględnione [redacted].

Ponadto, na ograniczenia AE wnioskodawcy wpływ miał brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią komparatorów (tj. ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, TIL) oraz potrzeba modelowania efektów zdrowotnych [redacted].

W ramach analizy ekonomicznej, odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzonej na potrzeby wydania rekomendacji NICE (NICE 2021), wskazano na podobną lub większą skuteczność BIM w porównaniu z innymi lekami biologicznymi i akceptowalny profil bezpieczeństwa. W publikacji NICE 2021 przeprowadzono porównanie kosztów BIM z IKS, RYZ i brodalumabem, aktualnie nier refundowanym w Polsce w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą. Przyjęto następujące założenia: 10-letni horyzont czasowy, model składający się z 4 stanów (indukcja leczenia, leczenie podtrzymujące, brak leczenia oraz zgon), w przypadku braku odpowiedzi na leczenie – pacjenci przerywali terapię i nie byli naliczani żadne koszty leczenia, wskaźnik odpowiedzi PASI 75 przyjęto na podstawie NMA, równe prawdopodobieństwo długotrwałego zaprzestania leczenia, wynoszące 20%. Analitycy NICE wskazali, iż 20% wskaźnik przerwania leczenia jest zgodny z założeniami w innych analizach porównujących koszty terapii biologicznych stosowanych w łuszczycy plackowatej. Wyniki analizy NICE wskazują, iż koszt terapii BIM jest zbliżony do kosztu leczenia uwzględnionymi w analizie komparatorami (tj. IKS, RYZ lub brodalumabem).

W 2 spośród odnalezionych w ramach niniejszej AWA rekomendacji refundacyjnych (CADTH 2022, G-BA 2022) przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych (patrz też rozdz. 9. niniejszej AWA). W rekomendacji refundacyjnej CADTH 2022 wskazano, iż w ramach AE przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego, w 10-letnim horyzoncie czasowym i zastosowano model Markowa. Porównanie BIM przeprowadzono względem: ADA, CER, ETA, GUS, INF, IKS, RYS, SEK, TIL, UST i brodalumabu. Wskazano, że sponsor / wnioskodawca nie wziął w przedłożonych analizach pod uwagę kosztów ani wpływu na jakość życia niektórych ważnych zdarzeń niepożądanych (np. innych infekcji lub tocznia). W porównaniu z brodalumabem, terapia bimekizumabem wiązała się ze wzrostem kosztów leczenia wynoszącymi 33 526 USD i QALY wynoszącymi 0,0135, co dało ICER 2 475 397 USD/QALY, a prawdopodobieństwo opłacalności przy progu 50 000 USD/QALY wyniosło 0%. Autorzy rekomendacji CADTH 2022 wskazali, iż w celu osiągnięcia opłacalności dla tej wysokości progu (tj. 50 000 USD/QALY), cenę leku Bimzelx należałoby obniżyć o 41%.

Natomiast w analizie ekonomicznej przedstawionej w ramach rekomendacji refundacyjnej G-BA 2022 przedstawiono zestawienie rocznych kosztów poszczególnych terapii stosowanych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej:

- dla których konwencjonalne leczenie nie jest opcją w kontekście pierwszego leczenia systemowego: terapia BIM była droższa niż leczenie ADA, GUS, IKS lub SEK;
- którzy nie zareagowali na leczenie systemowe lub nie tolerowali leczenia systemowego: terapia BIM była droższa niż leczenie ADA, brodalumabem, GUS, INF, IKS lub SEK, natomiast terapia BIM była tańsza niż leczenie: RYS lub UST.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bimekizumabu (Bimzelx) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą w ramach programu lekowego”.

Analizę przeprowadzono w 2 scenariuszach: istniejącym oraz nowym. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego, natomiast pacjenci otrzymują terapię wszystkimi obecnie refundowanymi lekami (ADA, ETA, INF, CER, UST, IKS, SEK, GUS, RIS, TIL). W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego i będzie stopniowo przejmowała udziały wszystkich obecnie refundowanych leków w ramach programu lekowego B.47. W scenariuszu tym lek Bimzelx będzie dostępny w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej. Dla każdego scenariusza opracowane zostały 3 warianty oparte na oszacowaniu populacji docelowej (najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny).

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, założono, iż finansowanie BIM w ramach wnioskowanego programu lekowego rozpocznie się [redacted]

W AWB wnioskodawcy uwzględniono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości (opisanych w rozdz. 6.1.2. i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią [redacted]

Oszacowanie wielkości populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oparto na danych ze Sprawozdań NFZ za lata 2016 – 2021, dotyczących liczby dorosłych chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w aktualnym programie lekowym B.47 (do programu kwalifikowani są chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego).

Tabela 59. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.47 w latach 2016 – 2021 w podziale na terapie

Terapia	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
ADA	270	310	398	412	392	515
ETA*	3**	4	2	3	7	16**
INF	54	113	169	175	138	116
CER	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20
UST	226	272	283	306	311	308
IKS	n/d	n/d	1	122	229	347
SEK	n/d	n/d	n/d	163	269	391

Terapia	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
GUS	n/d	n/d	n/d	n/d	2	145
RIS	n/d	n/d	n/d	n/d	28	253
TIL	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	1
suma	553	699	853	1 181	1 376	2 112

Ze względu na stale wzrastającą liczbę dorosłych chorych leczonych w Programie lekowym B.47 w latach 2016 – 2021 na podstawie tych danych wykonano prognozę na lata 2022 – 2024 (zgodnie z przyjętym horyzontem analizy) z wykorzystaniem 2 trendów – liniowego (stanowiący wariant minimalny oszacowania) oraz wykładniczego (wariant maksymalny), na podstawie których wyznaczono uśredniony wariant prawdopodobny.

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu jej refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów BIM w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej.

Prognozowane udziały BIM oszacowano na podstawie obecnych udziałów 4 grup leków biologicznych, które są obecnie finansowane w programie lekowym B.47:

- inhibitory TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER);
- inhibitory interleukiny IL-17 (IKS, SEK);
- inhibitory interleukiny IL-23 (GUS, RIS, TIL);
- inhibitory interleukiny IL-12/23 (UST).

Na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ za lata 2016 – 2021, dotyczących liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w Programie lekowym B.47 (szczegóły w rozdz. 2.5.1. AWB wnioskodawcy) oszacowano udziały poszczególnych grup substancji czynnych.

Tabela 60. Udziały grup substancji czynnych w ramach Programu lekowego B.47 w latach 2016 – 2021

Grupa inhibitorów	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
TNF-alfa	59,2%	61,1%	66,7%	50,0%	39,0%	31,6%
IL-12/23	40,8%	38,9%	33,2%	25,9%	22,6%	14,6%
IL-17	n/d	0,0%	0,1%	24,1%	36,2%	35,0%
IL-23	n/d	n/d	n/d	n/d	2,2%	18,9%

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca założył, że zachowana zostanie stała proporcja względnych udziałów poszczególnych substancji w obrębie grup inhibitorów TNF-alfa, IL-17, IL-12/23 oraz IL-23 (która była notowana w 2021 r) w horyzoncie czasowym analizy. Wyjątek stanowić będzie jedynie TIL, który został objęty refundacją w listopadzie 2021 r. zarówno w populacji chorych z umiarkowaną, jak i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (przyjęto, że TIL osiągnie 1/6 udziałów w populacji leczonej inhibitorami interleukiny w postaci ciężkiej – udziały te będą rosły liniowo, będą odbierane w sposób proporcjonalny od poszczególnych inhibitorów interleukiny i zostaną osiągnięte po 2 latach od objęcia refundacją TIL).

Wnioskodawca wskazał także, że ze względu na silną pozycję inhibitorów TNF-alfa w postaci umiarkowanej do ciężkiej, TIL osiągnie 1/10 udziałów w populacji leczonej substancjami refundowanymi w postaci umiarkowanej do ciężkiej (udziały te będą rosły liniowo, będą odbierane w sposób proporcjonalny od poszczególnych inhibitorów TNF-alfa i zostaną osiągnięte po 2 latach od objęcia refundacją TIL).

W scenariuszu nowym założono, analogiczne udziały jak w scenariuszu istniejącym, przy czym dodatkowe zmiany udziałów będą wynikać z uwzględnienia BIM jako nowej technologii refundowana w programie lekowym B.47.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane udziały wykorzystane w modelu wnioskodawcy. W ramach obu scenariuszy przedstawiono

Tabela 61. Udziały substancji uwzględnione w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej, w horyzoncie AWB [%]

Substancja	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
ADA		
ETA		
INF		
CER		
UST		
IKS		
SEK		
BIM		
GUS		
RIS		
TIL		

W AWB uwzględniono kategorie kosztów zgodnie z AE:

- koszty leków;
- koszty podania leków.

Należy podkreślić, że w AWB wnioskodawcy nie uwzględniono kosztu BSC, który w AE modelowano jako ostatnią linię po niepowodzeniu leczenia w Programie lekowym B.47. Koszt BSC uznano za nieróżniący i niewpływający na wyniki inkrementalne AWB. Podobnie koszt podskórnego podania leku w AWB uznano za nieróżniący, jednakże w obliczeniach pozostawiono koszt dożylnego podania INF.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ i wspólna		Perspektywa NFZ i wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] Wydatki te wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i uzasadnione.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2 letni horyzon t zgodnie z wytycznymi AOTMiT.-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Bimzelx nie jest aktualnie refundowany, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założone wielkości dostaw przedstawione we wniosku odpowiadają przewidywanemu zużyciu w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy w wariantcie prawdopodobnym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zakłada utworzenie nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza wariantami minimalnym i maksymalnym opartymi na liczebności populacji przeprowadzono także analizę scenariuszy, w których testowano alternatywne wartości parametrów z analizy podstawowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 6. w AWB wnioskodawcy):

- „(...) w oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono dane ze Sprawozdań NFZ w zakresie liczby chorych w Programie lekowym B.47 z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej w latach 2016 – 2021. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca oszacowanie liczebności populacji docelowej oparł na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie B.47. Oszacowanie udziałów oparto o prognozy dotyczące zarówno konkurencji pomiędzy poszczególnymi grupami leków, jak również poszczególnych leków w obrębie grup (wnioskodawca uwzględnił wszystkie leki refundowane w ramach programu lekowego B.47 zgodnie z wybranymi komparatorami, patrz rozdz. 3.7 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę, w niniejszej AWA). Wnioskodawca założył stopniowe zdobywanie udziałów w rynku przez BIM do czasu osiągnięcia równowagi rynku pod koniec drugiego roku analizy (patrz rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA). Ze względu na arbitralny charakter założenia, powyższe oszacowania obarczone są niepewnością, jednak należy mieć na uwadze, iż w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości przyjmowanych udziałów.

Uwzględnione koszty obejmowały jedynie koszty leków oraz koszty podania leków. Nie uwzględniono kosztów BSC, które zostały uznane za nieróżniące. Koszty leków oparto na podstawie danych NFZ oraz danych przetargowych, natomiast koszty podania leku na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ dot. programów lekowych. Pomimo ukazania się Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. (najnowsze obwieszczenie, aktualne na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA) uwzględnione przez wnioskodawcę koszty komparatorów są niższe niż przedstawione w obwieszczeniu MZ. Ze względu na odnalezienie alternatywne dane NFZ, dotyczące kosztów UST, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne (szczegóły w rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA).

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych:

- wariant minimalny analizy, w ramach którego uwzględniono alternatywną wielkość populacji – prognoza prognozę na lata 2022 – 2024 z wykorzystaniem trendu liniowego;

- wariant maksymalny analizy, w ramach którego uwzględniono alternatywną wielkość populacji – prognoza prognozą na lata 2022 – 2024 z wykorzystaniem trendu wykładniczego.

Wariant prawdopodobny wyznaczono na podstawie średniej z powyższych trendów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych AWB wnioskodawcy.

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny i wariant maksymalny, oszacowania wnioskodawcy (wyniki inkrementalne [PLN])

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ i wspólna [redacted]		Perspektywa NFZ i wspólna [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazują, iż w ramach wariantu maksymalnego [redacted] AWB wnioskodawcy, z obu perspektyw [redacted] się [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji [redacted]

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testowany wpływ zmienności parametrów na wyniki AWB. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości z perspektyw NFZ i wspólnej w wariantie podstawowym [PLN]

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		[redacted]		[redacted]	
				1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Największy wpływ na wyniki inkrementalne miało uwzględnienie:



6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na odnalezione dane kosztowe dla UST przeprowadzono obliczenia własne z uwzględnieniem alternatywnych wartości ww. leków, przy zachowaniu pozostałych parametrów modelu bez zmian względem analizy podstawowej wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 67. Dane wejściowe do obliczeń własnych

Substancja	Analiza podstawowa wnioskodawcy	Dane NFZ, średnia	Dane NFZ, średnia z ost. 6 mies.
UST	149,75 zł	██████	██████

Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano niższe dostępne ceny, tj. średnią z ostatnich 6 miesięcy dla UST.

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne analityków Agencji [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ i wspólna ██████		Perspektywa NFZ i wspólna ██████	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	█████	█████	█████	█████
Koszty pozostałe	█████	█████	█████	█████
Koszty sumaryczne	█████	█████	█████	█████
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	█████	█████	█████	█████
Koszty pozostałe	█████	█████	█████	█████
Koszty sumaryczne	█████	█████	█████	█████
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	█████	█████	█████	█████
Koszty pozostałe	█████	█████	█████	█████
Koszty sumaryczne	█████	█████	█████	█████

Wyniki obliczeń własnych wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z ██████ Wydatki

te wyniosą: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji ([redacted] [redacted]).

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, [redacted] kosztów inkrementalnych względem analizy wnioskodawcy o 3,30% w pierwszym roku oraz 3,23% drugim roku analizy. Pozostałe różnice nie przekraczają 1%.

Ponadto należy mieć także na uwadze, iż odnaleziono alternatywne wartości kosztowe dla GUS, jednak wartości w poszczególnych miesiącach, kierunek zmian oraz krótki czas refundacji wskazują na trwające kształtowanie się udziałów GUS oraz ostatecznego kosztu NFZ. Analogicznie w przypadku SEK, charakterystyka zmian cen wskazuje na stopniowy wzrost i stabilizację ceny na poziomie przyjętym przez wnioskodawcę w analizie podstawowej (opracowana średnia na podstawie ostatnich 6 miesięcy jest zgodna z przyjętą przez wnioskodawcę).

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted].

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania prognozowanych udziałów BIM. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące przejmowania rynku przez BIM zostały uwzględnione w analizie wrażliwości i [redacted].

Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali alternatywne liczebności populacji docelowej oraz przewidywanych udziałów BIM. Należy mieć jednak na uwadze, iż oszacowania populacji stosującej BIM w przypadku objęcia refundacją znacznie różnią się między ekspertami, a różnice wynikają zarówno z różnic w oszacowaniu populacji, jak również prognozowanych udziałów BIM.

Liczebności pacjentów stosujących BIM w horyzoncie AWB na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ankietowanych ekspertów klinicznych analitycy Agencji oszacowali wykorzystując podane obecne liczebności pacjentów z postacią umiarkowaną oraz ciężką łuszczycy plackowatej, do których dodano w ramach 1. roku analizy liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce, natomiast w ramach 2. roku analizy dwukrotność podanej liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce. Oszacowane przez ekspertów liczebności populacji otrzymującej BIM wynosiły od 130 do 705 w pierwszym roku analizy oraz od 160 do 1240 pacjentów.

Ze względu na konstrukcję modelu, w której najpierw oszacowano udziały poszczególnych grup leków, a następnie udziały BIM w obrębie iIL-17, odstąpiono od dokonania oszacowań własnych w związku z brakiem danych od ekspertów dotyczących potencjalnych udziałów pozostałych leków oraz grup leków (brak możliwości implementacji w modelu elektronicznym wnioskodawcy alternatywnych liczebności populacji stosującej BIM w scenariuszu nowym).

Wyniki obliczeń własnych Agencji wykazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted].

Wyniki te są zbieżne z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Bimzelx do finansowania ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą”.

W ramach AR wnioskodawca zaproponował „że wysokość limitu finansowania każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Wykazie leków refundowanych) będzie jednorazowo obniżana o 1,5% przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup lekowych.

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie prognozowanych wydatków płatnika publicznego

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ze względu na zapisy ChPL dotyczące kobiet w wieku rozrodczym oraz ciąży, analitycy Agencji sugerują dodanie zapisu umożliwiającego wykluczenie ciąży przed rozpoczęciem terapii BIM oraz dodanie zapisu o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia BIM.

Ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję, dr. hab Irena Walecka-Herniczak w ramach kryteriów kwalifikacji do programu sugerowała wydłużenie ważności zdjęcia RTG klatki z 6 miesięcy do 1 roku.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bimzelx (BIM) we wskazaniu dotyczącym leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.08.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Bimzelx oraz bimekizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 4 warunkowe (m.in. ograniczenie populacji do chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, obniżenia ceny). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę lub brak różnic w porównaniu z innymi lekami biologicznym oraz poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne dla leku Bimzelx we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów będących kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>BIM jest zalecany do stosowania w ocenianym wskazaniu po spełnieniu poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikacja do refundacji BIM bimekizumabu powinna być w oparciu o kryteria stosowane przez każdy z ogólnodostępnych lekowych planów refundacji innych inhibitorów IL-17 w ocenianym wskazaniu; • Decyzje refundacyjne dot. BIM powinny być odnawiane na podobnych zasadach jak innych, obecnie refundowanych inhibitorów IL-17¹⁴; • BIM nie powinien być stosowany w leczeniu skojarzonym z innym lekiem biologicznym; • redukcji ceny; • zapewnienia dostępności produktu leczniczego dla pacjentów. <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>W 4 RCT leczenie BIM wiązało się ze statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawą stanu skóry (wynik wskaźnika PASI zmniejszony o 90% lub 100%) w porównaniu PLC, UST ADA i SEK w 16. tyg. okresie obserwacji. CDEC stwierdził, że bimekizumab spełnił niektóre z priorytetowych potrzeb zidentyfikowanych przez pacjentów, w szczególności zapewniając redukcję powierzchni skóry objętej objawami łuszczycy.</p> <p>Ograniczenia w projektowaniu badań, a także krótki czas trwania badań w kontekście proponowanego leczenia trwającego przez całe życie, wiąże się z niepewnością dotyczącą długoterminowego bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności.</p> <p>Przy uwzględnieniu ceny za BIM podanej przez sponsora oraz publicznie podanych cen za wszystkie inne koszty leków, stosowanie BIM jest nieopłacalne przy progu gotowości do zapłaty w wysokości 50 000 USD/QALY. Aby BIM można było uznać</p>

¹⁴ CADTH 2022: „Bimekizumab should be renewed in a similar manner to other IL-17 inhibitors currently reimbursed for the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis”.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		za opłacalny, konieczne jest obniżenie ceny o co najmniej 41% przy prognozie 50 000 USD/QALY). Wyniki metaanalizy sieciowej wskazywały na przewagę BIM nad innymi iIL-17, iIL-23 lub IL-12/23 oraz iTNF alfa w odniesieniu do odpowiedzi PASI90 i PASI100 od 10. Do 16. tygodnia.
G-BA/IQWiG 2022	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów będących kandydatami do terapii systemowej	<u>Rekomendacja pozytywna</u> BIM wykazuje niewielką dodatkową wartość kliniczną w porównaniu do ADA, GUS, IKS oraz SEK i pacjentów, u których nie można było zastosować leczenia systemowego (niebiologicznego) w ramach pierwszej linii. BIM wykazuje niewielką dodatkową wartość kliniczną w porównaniu do ADA, BRO, GUS, INF, IKS, RIS SEK oraz UST u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi lub mieli nietolerancję leczenia systemowego.
HAS 2022	Łuszczycyca plackowata u dorosłych	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> [pierwsza ocena] BIM jest rekomendowany do refundacji w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych, wyłącznie w ciężkich postaciach przewlekłych, pod warunkiem : <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenia (niewystarczającej odpowiedzi, przeciwwskazań lub nietolerancji) co najmniej dwóch linii leczenia, w tym niebiologicznych terapii systemowych i fototerapii, rozległych objawów choroby /lub znaczącemu wpływowi psychospołecznemu. BIM nie jest rekomendowany do refundacji w innych postaciach łuszczycy plackowatej u dorosłych. Niniejsza opinia została wydana w oczekiwaniu na ponowną ocenę przez Komitet z zakresu refundacji i roli w strategii wszystkich leków biologicznych nieuwzględnionych w badaniu obserwacyjnym P-SOBIOTEQ 1, w tym produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab). <u>Główne argumenty decyzji:</u> <ul style="list-style-type: none"> wykazanie wyższości BIM w porównaniu z SEK, w ramach PASI 100 w 16. tygodniu oraz w 48. Tygodniu; wykazanie wyższości BIM nad: <ul style="list-style-type: none"> UST pod względem odpowiedzi PASI 90 i IGA 0 lub 1 w tygodniach 16 i 52; ADA szczególnie w zakresie PASI 90, PASI 100 i IGA 0 lub 1 odpowiedzi w tygodniach 16 i 24; profil bezpieczeństwa – głównie infekcje (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła i infekcje grzybicze, np. jamy ustnej kandydoza), bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia; brak wykazanego wpływu na jakość życia, mimo że jest to szczególnie istotne w tym stanie; niepewności w odniesieniu do długoterminowej skuteczności (powyżej jednego roku) i bezpieczeństwa (powyżej dwóch lat).
NICE 2021	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> BIM jest rekomendowany warunkowo do stosowania u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> z PASI ≥ 10 i DLQI ≥ 10; którzy nie zareagowali na standardowe terapie ogólnoustrojowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię), nie tolerują lub mają przeciwwskazania do tych terapii; podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z zapisami „Commercial arrangement”. Leczenie BIM powinno być przerwane po 16 tyg. leczenia w przypadku braku uzyskania odpowiedzi definiowanej jako: <ul style="list-style-type: none"> 75% redukcja w skali PASI (PASI 75) względem początku leczenia; 50% redukcja w skali PASI (PASI 50) oraz 5-punktowa redukcja w skali DLQI względem początku leczenia. <u>Główne argumenty decyzji:</u> BIM jest alternatywą dla innych leków biologicznych zalecanych przez NICE w ocenianym wskazaniu. Dowody z badań klinicznych wskazują na wyższą skuteczność BIM w porównaniu do ADA, SEK i UST. Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą lub porównywalną skuteczność BIM w stosunku do innych leków biologicznych. Całkowite koszty związane z BIM są podobne lub niższe niż koszty związane z lekami z tej samej grupy (BRO, RIS i IKS), dlatego BIM jest zalecany jako opcja

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		w analizowanym wskazaniu.
SMC 2021	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjenci będący kandydatami do terapii systemowej	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>BIM jest zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHSScotland:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów, którzy nie zareagowali na standardowe terapie ogólnoustrojowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię), nie tolerują lub mają przeciwwskazania do tych terapii. <p>Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/listy, które są równoważne lub niższe.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>BIM stanowi dodatkową alternatywną terapię w ramach inhibitorów interleukin.</p>

Należy zauważyć, iż AWSMG odstąpił od przeprowadzenia oceny ze względu na rekomendację wydaną przez NICE (NICE 2021).

Ponadto NCPE 7 stycznia 2022 r. stwierdził w ramach szybkiej oceny technologii lekowej, że wymagana jest pełna ocena HTA. Na dzień 25.08.2022 r. nie opublikowano raportu z pełnej analizy.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 70. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bimzelx [redacted] UE i EFTA (na 30 wskazanych). [redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.06.2022 r., znak PLR.4500.1073.2022.10.RBO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618 w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE]

Produkt leczniczy Bimzelx (bimekizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry, zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie, rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach, czy brzuchu.

Dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczycy w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Łuszczyca predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał substancje aktualnie refundowane w programie lekowym B.47 w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, tj. inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab i certolizumab pegol oraz inhibitory interleukin: tyldrakizumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, ryzankizumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania bezpośrednio porównujące BIM względem ADA (badanie BE SURE), SEK (badanie BE RADIANT) i UST (badanie BE VIVID). Natomiast dla porównania [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Włączono także 3 przeglądy systematyczne: Armstrong 2022, Xu 2021 oraz Sbidian 2021 (w ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji zidentyfikowali zaktualizowany przegląd systematyczny Sbidian 2021: Sbidian 2022, opublikowany po dacie złożenia wniosku. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zaczerpnięte z publikacji Sbidian 2022). Przedstawiono także wyniki oceny długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa BIM na podstawie badania BE BRIGHT.

BIM vs ADA – porównanie bezpośrednie

W ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI wykazano, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej ADA uzyskał odpowiedź PASI 90 w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy oraz w 24 tyg., PASI 100 w 24 tyg. oraz PASI 75 w 16 tyg. W ramach oceny aktywności choroby wykazano, iż w grupie BIM istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy ADA uzyskało w skali IGA wynik „0” lub „1” zarówno w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i w 24 tyg. Ponadto, w ramach oceny jakości życia odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 w grupie otrzymującej BIM względem grupy otrzymującej ADA.

BIM vs SEK – porównanie bezpośrednie

W ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI wykazano, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej SEK uzyskał odpowiedź PASI 100 w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy, a także PASI 100, 90 i 75 w 48 tyg. W ramach oceny aktywności choroby wykazano, iż w grupie BIM istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy SEK uzyskało w skali IGA wynik „0” lub „1” w 48 tyg. Ponadto, w ramach oceny jakości życia odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 w grupie otrzymującej BIM względem grupy otrzymującej SEK.

BIM vs UST – porównanie bezpośrednie

W ramach odpowiedzi na leczenie w skali PASI wykazano, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej UST uzyskał odpowiedź PASI 90 w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy, PASI 90, 100 i 75 w 52 tyg. W ramach oceny aktywności choroby wykazano, iż w grupie BIM istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy UST uzyskało w skali IGA wynik „0” lub „1” zarówno w 16 tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i w 52 tyg. Ponadto, w ramach oceny jakości życia odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 w grupie otrzymującej BIM względem grupy otrzymującej UST. W zakresie odpowiedzi na leczenie w skali P-SIM dotyczącej oceny stopnia nasilenia łuszczenia skóry oraz nasilenia świądu wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Natomiast w zakresie oceny nasilenia bólu wykazano wyższą skuteczność BIM względem UST, przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Skuteczność długookresowa BIM stosowanego do 100 tyg.

Wykazano, iż częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 100, a także skuteczność terapii oceniana w skali IGA oraz za pomocą wskaźnika BSA wśród chorych odpowiadających na leczenie BIM utrzymywała się na względnie stałym poziomie w całym okresie obserwacji, tj. od 16 do 100 tyg.

Porównanie BIM

Zgodnie z przeglądem Sbidian 2022 najskuteczniejszymi lekami w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi PASI 90 były (w kolejności SUCRA): infliksymab, bimekizumab, iksekizumab, ryzankizumab. Skuteczność kliniczna tych leków była porównywalna pomiędzy nimi.

Analiza bezpieczeństwa

BIM vs ADA – porównanie bezpośrednie

W 24 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu w grupach stosujących BIM, natomiast odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie ADA. Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i ADA w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń i działań niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w czasie 24 tygodni. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej w grupie BIM względem ADA. Raportowano wystąpienie podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, nowotworów ogółem, nieczerniakowych nowotworów skóry i ciężkich zakażeń. Najczęściej występujący podwyższony poziom enzymów wątrobowych odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA względem BIM stosowanym co 4 tyg.

BIM vs SEK – porównanie bezpośrednie

W 48 tyg. okresie obserwacji odnotowano dwa przypadki zgonu, jeden w grupie otrzymującej BIM (0,3%) oraz jeden w grupie stosującej SEK (0,3%). Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i SEK w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w czasie 48 tyg. W grupie BIM odnotowano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu do grupy SEK. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej oraz zakażenie dróg moczowych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej w grupie BIM względem SEK. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w czasie 48. tyg. obserwacji zaliczono: zakażenia grzybami z rodziny candida ogółem, kandydozę jamy ustnej oraz wystąpienie podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, z czego zakażenia grzybami z rodziny candida ogółem oraz kandydoza jamy ustnej występowała istotnie statystycznie częściej w ramieniu BIM.

Porównanie BIM vs UST – porównanie bezpośrednie

W 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 przypadki zgonu w grupie BIM i 1 przypadek zgonu w grupie UST. Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i UST w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w czasie 52 tyg. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej i zakażenie górnych dróg oddechowych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej w grupie BIM względem UST. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w czasie 52. tyg. obserwacji zaliczono: zdarzenia związane z wątrobą, ciężkie zakażenia oraz MACE, przy czym różnice między grupami BIM i UST nie były znamienne statystycznie.

Bezpieczeństwo długookresowe BIM stosowanego do 100 tyg.

Wykazano, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałych w trakcie leczenia na 100 pacjentolat wynosiła odpowiednio 5,9 i 5,0. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem wynosiła 192,7 na 100 pacjentolat, działań niepożądanych ogółem 35,5 na 100 pacjentolat, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu 0,3 na 100 pacjentolat oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia 3,3 na 100 pacjentolat. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej oraz zapalenie górnych dróg oddechowych.

Porównanie BIM vs ADA, ETA, INF, CER, UST, IKS, GUS, SEK, TIL i RIS – porównanie pośrednie

W przeglądzie Sbidian 2022 nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej pomiędzy żadną z ww. technologii i placebo pod względem ryzyka wystąpienia SAE. Jednak autorzy przeglądu zaznaczyli, że badania niekonsekwentnie przedstawiały wyniki dotyczące bezpieczeństwa, dlatego do tych wyników należy podchodzić z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Bimzelx

Według ChPL Bimzelx do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu bimekizumabem należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych.

Natomiast często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) po terapii BIM występują: zakażenia i zarażenia pasożytnicze: kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze, zakażenia ucha, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie mieszków włosowych; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zapalenie skóry i wyprysk, trądzik; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy dla porównania BIM z ADA, ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, SEK, TIL i UST wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie:

- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM [redacted] z perspektywy NFZ, [redacted] natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM [redacted] Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te [redacted] znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast wartości [redacted] znajdują się [redacted] progu;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs INF [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te [redacted] znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast wartości [redacted] znajdują się [redacted] progu;
- BIM w miejsce [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania BIM vs [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted] Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z przyjętych przez wnioskodawcę [redacted] Wyniki analizy wrażliwości również wskazywały, iż na wyniki AE duży wpływ mają uwzględnione [redacted]

Ponadto, na ograniczenia AE wnioskodawcy wpływ miał brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią komparatorów (tj. ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, TIL) oraz potrzeba modelowania efektów zdrowotnych [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE] Wydatki te wyniosą: [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, [REDAKTOWANE] kosztów inkrementalnych względem analizy wnioskodawcy o 3,30% w pierwszym roku oraz 3,23% drugim roku analizy. Pozostałe różnice nie przekraczają 1%.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania prognozowanych udziałów BIM. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące przejmowania rynku przez BIM zostały uwzględnione w analizie wrażliwości i [REDAKTOWANE].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ze względu na zapisy ChPL dotyczące kobiet w wieku rozrodczym oraz ciąży, analitycy Agencji sugerują dodanie zapisu umożliwiającego wykluczenie ciąży przed rozpoczęciem terapii BIM oraz dodanie zapisu o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia BIM.

Ekspertka kliniczna ankietowana przez Agencję, dr. hab Irena Walecka-Herniczak w ramach kryteriów kwalifikacji do programu sugerowała wydłużenie ważności zdjęcia RTG klatki z 6 miesięcy do 1 roku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla leku Bimzelx (bimekizumab), w tym 4 warunkowe (m.in. ograniczenie populacji do chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, obniżenia ceny). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę lub brak różnic w porównaniu z innymi lekami biologicznym oraz poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak uwag

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag

Analiza kliniczna:

- brak danych na temat efektywności praktycznej;
- brak oceny bezpieczeństwa dla porównania BIM w części komparatorów: ETA, INF, CER, IKS, GUS, TIL i RIS;

Analiza ekonomiczna: brak uwag.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Armstrong 2022	Armstrong A.W. et al., Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022, 12(1):167-184
Blauvelt 2021	Blauvelt A. et al. Bimekizumab versus secukinumab efficacy across subgroups of patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the multicenter, randomized, double-blinded phase 3b BE RADIANT trial, Abstract presented at AAD Summer 2021
Gordon 2021	Gordon K., Bimekizumab Versus Ustekinumab in Plaque Psoriasis: Lasting Efficacy Translates to Rapid and Sustained Improvements in Quality of Life in the BE VIVID Multicenter, Randomized, DoubleBlinded Phase 3 Trial, Winter Clinical 2021 Virtual Congress January 16–24.
Reich 2021	Reich K., et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis, <i>N Engl J Med</i> 2021, 8;385(2):142-152
Reich 2021a	Reich K. et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2021, 6;397(10273):487-498
Reich 2021a_errata	Reich K. et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial, Department of Error, <i>Lancet</i> 2021, F20;397(10275):670
Sbidian 2021	Sbidian E. et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2021, 19;4(4):CD011535
Sbidian 2022	Sbidian E., et al.: Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2022, Issue 5. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub5.
Strober 2020	Strober B. et al. Bimekizumab versus Ustekinumab Efficacy Across Subgroups of Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from the Multicenter, Randomized, Double-Blinded Phase 3 BE VIVID Trial, Abstract presented at AAD Summer 2021
Strober 2021	Strober B., et al., Bimekizumab response maintenance through two years of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis who responded after 16 weeks: Interim results from the BE BRIGHT open-label extension trial, Abstract presented at AAD Summer 2021
Warren 2021	Warren R.B., et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis, <i>N Engl J Med</i> 2021, 8;385(2):130-141
Warren 2021a	Warren R. B., Bimekizumab Efficacy and Safety versus Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blinded Active Comparator-Controlled Phase 3 Trial (BE SURE), Winter Clinical 2021 Virtual Congress January 16–24.
Xu 2021	Xu S. et al. Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta- analysis, <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2021, 19(1):47-56

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAD-NPF 2019	Menter A., et al.: Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. <i>J Am Acad Dermatol</i> ; 2019; Volume 80, Number 4: 1029-1072.
AWMSG 2021	Medicine recommendations; bimekizumab (Bimzelx) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/bimekizumab-bimzelx/ (dostęp 25.08.2022 r.)
BAD 2020	Smith C. H., et al.: British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. <i>British Journal of Dermatology</i> 2020, 183(4), 628-637.
BETA-PSO 2020	Lambert J.L.W., et al.: Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). <i>JEADV</i> 2020; 34: 1654-1665.

CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation Bimekizumab (Bimzelx); April 2022 Volume 2 Issue 4
EuroGuiDerm 2022	Nast. A., et al.: EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris–Part 1: treatment and monitoring recommendations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2020, 34(11), 2461-2498.
FSD 2018	Amatore F., et al.: French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 464–483.
G-BA 2022/ IQWiG 2022	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Bimekizumab (plaque psoriasis) of 3 March 2022 IQWiG Reports – Commission No. A21-110 Bimekizumab (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1; Extract of dossier assessment A21-110 Version 1.1; 11 February 2022
HAS 2022	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 9 FEBRUARY 2022; bimekizumab BIMZELX 160 mg solution for injection in pre-filled syringe and solution for injection in a pre-filled pen First assessment
NCPE 2021	Bimekizumab (Bimzelx). HTA ID: 21052; https://www.ncpe.ie/drugs/bimekizumab-bimzelx-hta-id-21052/ (dostęp: 25.08.2022 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Psoriasis: assessment and management, Clinical guideline 2012 (aktualizacja 2017)
NICE 2021	Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance Published: 1 September 2021
PTD 2020	Reich A., i in.: Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, Dermatol Review/Przegląd Dermatologiczny 2020, 107(2). Reich A., et al.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2020, 107, 92–109. DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2020.95258 .
SMC 2021	Product update SMC2410 bimekizumab 160mg solution for injection in pre-filled syringe and pre-filled pen (Bimzelx) 08 October 2021

Pozostałe publikacje

ChPL Amgevita	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita
ChPL Bimzelx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx (data ostatniej aktualizacji: 17.05.2022 r.)
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
ChPL Ilumetri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri
ChPL Remsima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima
ChPL Skyrizi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi
ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz
ChPL Tremfya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya
Dane NFZ	NFZ, Raport o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (styczeń 2022 r.)
Fonia 2010	Fonia A., et al.: A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis. Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):807-16.

Iskandar 2016	Iskandar I.Y.K., et al.: Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). Br J Dermatol. 2017 May;176(5):1297-1307.
Komunikat DGL	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r.
Langner 2000	Langner A. et al., 2000, Łuszczyca zwykła – leczenie miejscowe, Praktyka medyczna, przewodnik lekarza, str. 77
NICE Bimekizumab	NICE, Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID2692], https://www.nice.org.uk/guidance/ta723/documents/committee-papers (data dostępu: 26.08.2022 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 roku.
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu: 16.08.2022 r.)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 16.08.2022 r., Wersja 1.1;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 28.04.2022 r., Wersja 1.0;
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Bimzelx (bimekizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.31.2022.KDe.8.