



## Rekomendacja nr 90/2022

z dnia 13 września 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia bimekizumabu do ww. programu lekowego w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Aktualnie, dla populacji z PASI >10 (umiarkowana i ciężka postać) refundowane jest leczenie adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF) i tyltrakizumabem (TIL).

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim bimekizumabu (BIM) z adalimumabem (ADA) (badanie BE SURE), sekukinumabem (SEK) (badanie BE RADIANT) i ustekinumabem (UST) (badanie BE VIVID).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie bimekizumabu u dorosłych z łuszczycą plackowatą jest skuteczniejsze niż stosowanie ADA, SEK czy UST, w zakresie odpowiedzi na leczenie PASI 100 i PASI 90, definiowanych, odpowiednio, jako całkowita redukcja łuszczycowych zmian skórnych lub co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej. Również w ocenie odpowiedzi na leczenie IGA w postaci wyniku „0 lub „1” osiągnięto wyniki istotne statystycznie na korzyść bimekizumabu.

Należy mieć jednak na uwadze, iż w badaniach nie uwzględniono części wnioskowanej populacji - pacjentów z łuszczycą plackowatą z wartością wskaźnika PASI od 10 do 12.

Ponadto nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem wszystkich komparatorów dla BIM.

Przy czym wnioskowanie o efekcie jest znacznie ograniczone przyjętą metodyką , a także nie jest w pełni spójne z wynikami przeglądów systematycznych włączonych do analizy (Armstrong 2022, Xu 2021, Sbidian 2022).

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł

Oszacowany ICUR, w wariancie znajduje się progu opłacalności tylko w przypadku porównania z certolizumabem. Względem pozostałych komparatorów wnioskowany lek jest Zwraca uwagę szeroki zakres oszacowanych wskaźników użyteczności kosztów BIM względem komparatorów.

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Bimzelx we wnioskowanym programie lekowym, spowoduje wydatków płatnika publicznego, w wariancie o ok. w I roku oraz o ok. w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi przyszłych udziałów BIM w rozpatrywanym rynku leków. Ponadto, dwuletni horyzont czasowy jest niewystarczający do oceny ustalenia dynamiki zmian oraz równowagi analizowanego rynku.

Mając na uwadze istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx, pod warunkiem ograniczenia populacji leczonej do pacjentów z ciężką postacią choroby,

oraz dostosowaniem zapisów do istniejącego programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Jej występowanie uzależnia się od czynników genetycznych oraz środowiskowych. Dziedziczny charakter tego schorzenia stwierdzono u około 30% chorujących osób.

Do oceny stopnia nasilenia łuszczycy plackowatej stosuje się m.in. następujące wskaźniki:

- PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych. Ocenie poddane zostają: głowa, tułów, kończyny dolne oraz górne. Ostateczny wynik PASI może przyjąć wartości w przedziale 0-72, przy czym im wyższy wynik tym większy stopień nasilenia zmian łuszczycowych;

- BSA (ang. Body Surface Area) – skala służąca do oceny powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi. Chory może uzyskać od 0 do 100%, przy czym im wyższy wynik, tym większy stopień nasilenia choroby;
- DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych. Służy do określenia stopnia, w jakim dolegliwości skórne wpływają na jakość życia. Wynik może zawierać się w przedziale 0-30. DLQI  $\geq$  21 ocenia się jako bardzo mocno obniżona jakość życia.

Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zmian oraz ich rozległość, wyróżnia się następujące rodzaje łuszczycy plackowatej:

- łuszczycę łagodną – gdy wskaźnik PASI i/lub BSA  $<$ 10, a wskaźnik DLQI  $<$ 10;
- łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej – spełnienie jednego kryterium (czyli BSA  $\geq$ 10% lub PASI  $\geq$ 10 pkt, lub DLQI  $\geq$ 10 pkt). Łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej obejmuje także, niezależnie od rozległości choroby, wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej oraz łuszczycę erytrodermiczną (erytrodermię łuszczycową).

Przy wysokich wskaźnikach PASI oraz BSA i jednocześnie niskim wskaźniku DLQI można zakwalifikować chorobę jako ciężką postać łuszczycy.

Łuszczycą 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%.

Według danych 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.

Łuszczycą predysponuje do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano leki dostępne dla ocenianej populacji w programie B.47 tj. infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab tyldrakizumab oraz ryzankizumab.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/k, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności*

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 3 podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania pierwotne z randomizacją:

- BE RADIANT - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BIM względem SEK; Liczba pacjentów: 743 (BIM 373, SEK 370), Okres obserwacji 48 tyg.;
- BE SURE - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem ADA; Liczba pacjentów: 478 (BIM 158, BIM Q4W→BIM Q8W 161, ADA Q2W→BIM Q4W 159), Okres obserwacji 56 tyg.;
- BE VIVID - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem UST. Liczba pacjentów: 567 (BIM Q4W 321, UST Q12 163, PLC→BIM Q4W 83), Okres obserwacji 52 tyg.

Uwzględniono ponadto otwarte badanie BE BRIGHT, które jest kontynuacją badań BE VIVID, BE SURE oraz BE READY, w którym BIM jest porównywany z PLC. Na dzień 06.08.2022 r. badanie obejmowało 1 355 pacjentów.

Zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne:

- Armstrong 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym przeprowadzono porównanie długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych (w tym BIM) oraz eksperymentalnych metod leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- Xu 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych (w tym BIM) u chorych z łuszczyką plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- Sbidian 2022 – żywy (na bieżąco aktualizowany) 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 łuszczyką o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Dodatkowo włączono także wyniki

Ocenę wiarygodności głównych badań przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach BE VIVID, BE SURE oraz BE RADIANT ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

W skali Jadad badania randomizowane BE RADIANT, BE SURE i BE VIVID oceniono na 4/5 pkt, ze względu na brak opisu zaślepienia

Wiarygodność badania jednoramiennego BE BRIGHT oceniono na 7/8 pkt w skali NICE, ze względu na brak stwierdzenia, czy pacjenci byli włączani kolejno do badania.

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2 oraz pod kątem spełnienia kryteriów Cook. Przegląd systematyczny Sbidian 2022 charakteryzował się wysoką jakością w skali AMSTAR 2 oraz na 5/5 wg kryteriów Cook. Przeglądy Armstrong 2022 oraz Xu 2021

oceniono jako bardzo niskiej jakości w skali AMSTAR 2 oraz na 4/5 wg kryteriów Cook (Armstrong 2022 - 1 punkt odjęto za brak krytycznej oceny wiarygodności badań, a Xu 2021 - brak predefiniowanych kryteriów włączenia).

Mając na uwadze powyższe, odstąpiono od opisu przeglądów Armstrong 2022 oraz Xu 2021.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniach były:

- BE RADIANT - ocena odpowiedzi na leczenie PASI 100, którą definiowano jako 100% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej, co oznacza całkowitą redukcję tłuszczycowych zmian skórnych;
- BE SURE - ocena odpowiedzi na leczenie PASI 90, którą definiowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej oraz osiągnięcie odpowiedzi na leczenie IGA w postaci wyniku 0 lub 1, co oznacza odpowiednio „brak zmian tłuszczycowych” lub „prawie całkowity brak zmian tłuszczycowych”;
- BE VIVID - ocena odpowiedzi na leczenie PASI 90, którą definiowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej oraz osiągnięcie odpowiedzi na leczenie IGA w postaci wyniku 0 lub 1, co oznacza odpowiednio „brak zmian tłuszczycowych” lub „prawie całkowity brak zmian tłuszczycowych”.

W badaniu BE BRIGHT pierwszorzędowym punktem końcowym jest ocena profilu bezpieczeństwa (ciężkich działań niepożądanych, SAE, ang. *serious adverse event*).

#### Skuteczność

##### BIM vs ADA (porównanie bezpośrednie)

Wyniki danych z badania BE SURE dla 24 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż istotnie statystycznie (IS) większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej ADA uzyskał odpowiedź:

- PASI 90 w 16 tyg. - pierwszorzędowy punkt końcowy
  - BIM Q4W OR=7,00 (4,48; 10,93); NNT=3,
- PASI 90 w 24 tyg.
  - BIM Q4W → BIM Q4W: OR=5,80 (3,36; 10,03); NNT=3,
  - BIM Q4W → BIM Q8W: OR= 5,36 (3,14; 9,14); NNT=3,
- PASI 100 w 24 tyg.
  - BIM Q4W → BIM Q4W OR= 5,00 (3,10; 8,05); NNT=3,
  - BIM Q4W → BIM Q8W OR= 4,59 (2,87; 7,36); NNT=3.

Po 16 tyg., jak i 24 tyg., wynik w skali IGA<sup>1</sup> wynoszący „0” lub „1” odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych otrzymujących BIM niż u chorych leczonych ADA. Odpowiednio:

- w 16 tyg.
  - BIM Q4W OR=4,32 (2,78; 6,72); NNT=4,

---

<sup>1</sup> ang. *Physician's Global Assessment of Psoriasis* – skala zawiera ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjentów z łuszczycą dokonywana przez lekarza/badacza. Skala obejmuje od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza brak tłuszczycowych zmian skórnych; wynik „1” oznacza obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych choroby, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby.

- w 24 tyg.
  - BIM Q4W → BIM Q4W OR=4,50 (2,60; 7,80); NNT=4,
  - BIM Q4W → BIM Q8W OR=4,86 (2,78; 8,47); NNT=4.

Uzyskane wyniki w skali DLQI<sup>2</sup> wskazują na wyższą skuteczność BIM w porównaniu do ADA w zakresie poprawy jakości życia.

U 40 z 65 chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi PASI 90 w 24. tyg., raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 po zmianie leczenia z ADA na BIM.

#### BIM vs SEK (porównanie bezpośrednie)

Wyniki danych z badania BE RADIANT dla 48 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż istotnie statystycznie (IS) większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej SEK uzyskał odpowiedź:

- PASI 100 w 16 tyg. - pierwszorzędowy punkt końcowy
  - BIM Q4W OR= 1,68 (1,25; 2,25); NNT=8,
- PASI 100 w 48 tyg.
  - BIM Q4W → BIM Q4W / BIM Q8W OR= 2,37 (1,76; 3,18); NNT=5,
  - BIM Q4W → BIM Q4W: OR= 2,96 (1,94; 4,52); NNT=4,
  - BIM Q4W → BIM Q8W: OR= 2,08 (1,47; 2,96); NNT=6,
- PASI 90 w 48 tyg.
  - BIM Q4W → BIM Q4W: OR=2,14 (1,27; 3,59); NNT=9,
  - BIM Q4W → BIM Q8W: OR=2,29 (1,45; 3,61); NNT=8,

Po 48 tyg., wynik w skali IGA wynoszący wynoszący „0” lub „1” odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych otrzymujących BIM niż u chorych leczonych SEK. Odpowiednio:

- BIM Q4W → BIM Q4W OR=2,00 (1,16; 3,44); NNT=10,
- BIM Q4W → BIM Q8W OR= 1,83 (1,16; 2,89); NNT=12.

Uzyskane wyniki w skali DLQI wskazują na wyższą skuteczność BIM w porównaniu do SEK w zakresie poprawy jakości życia.

#### BIM vs UST (porównanie bezpośrednie)

Wyniki danych z badania BE VIVID dla 52 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż istotnie statystycznie (IS) większy odsetek pacjentów stosujących terapię BIM w porównaniu do grupy otrzymującej UST uzyskał odpowiedź:

- PASI 90 w 16 tyg. - pierwszorzędowy punkt końcowy OR= 6,1 (3,9; 9,5); NNT=3,
- PASI 90 w 52 tyg. OR= 3,8 (2,4; 5,9); NNT=4,
- PASI 100 w 52 tyg. OR= 3,0 (2,03; 4,43); NNT=4.

---

<sup>2</sup> ang. *Dermatology Life Quality Index*- kwestionariusz oceny wpływu choroby skóry na jakość życia chorych. Im niższy wynik został uzyskany w skali DLQI, tym większa jest skuteczność zastosowanego leczenia. Uzyskanie wyniku „0” lub „1” oznacza brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta.

Po 16 tyg, jak i 52 tyg., wynik w skali IGA wynoszący „0” lub „1” odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych otrzymujących BIM niż u chorych leczonych UST. Odpowiednio:

- w 16 tyg. - pierwszorzędowy punkt końcowy OR= 4,8 (3,1; 7,5); NNT=4,
- w 52 tyg. OR= 2,4 (1,6; 3,7); NNT=6.

Wyniki istotne statystycznie w skali IGA na korzyść BIM uzyskano także dla wyniku „0” oraz „0” lub „1” w obrębie skóry głowy.

Uzyskane wyniki w skali DLQI wskazują na wyższą skuteczność BIM w porównaniu do UST w zakresie poprawy jakości życia.

W przypadku oceny przeprowadzonej za pomocą skali P-SIM<sup>3</sup> w 16 tyg. przewagę BIM odnotowano dla zmniejszenia się stopnia nasilenia łuszczenia skóry oraz nasilenia świądu.

#### Długookresowa skuteczność BIM

W badaniu BE BRIGHT analizowano 2 schematy leczenia BIM: schemat zakładający podanie leku co 8 tyg. (BIM Q8W) oraz schemat podawania leku co 4 tyg. (BIM Q4W).

W całym okresie obserwacji, tj. od 16 do 100 tygodnia, częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 100, oceny „0” lub „1” w skali IGA oraz odpowiedź BSA<sup>4</sup> ≤1% wśród chorych odpowiadających na leczenie BIM utrzymywała się na względnie stałym poziomie.

BIM

<sup>3</sup> ang. *Psoriasis Symptoms and Impacts Measure* – skala oceny bólu, świądu i łuszczenia się skóry; Uzyskanie niższego wyniku wskazuje na mniejsze nasilenie objawów i skutków łuszczyca. Wynik „0” oznacza (brak objawów) a „10” (bardzo ciężkie nasilenie objawów).

<sup>4</sup> ang. *Body Surface Area* – skala do oceny powierzchni ciała zajętej przez łuszcycę

## Bezpieczeństwo

### 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 (pacjenta z nowotworem płaskonabłonkowym języka, rozpoznany 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia ADA).

Wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BIM i ADA dla: 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 obserwacji 24 tygodnie.

Wśród zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% chorych, kandydoza jamy ustnej występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych BIM.

Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA względem BIM stosowanym co 4 tygodnie (6,9% vs 1,9%).

### BIM vs SEK (porównanie bezpośrednie)

W 48 tyg. okresie obserwacji odnotowano jeden zgon niezwiązany z leczeniem w grupie otrzymującej BIM oraz zgon w grupie SEK z powodu wystąpienia asfiksji i aspiracji (asfiksja została uznana jako MACE, ang. *major adverse cardiovascular events* – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe).

Działania niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie BIM niż w grupie SEK. Dla częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BIM i SEK w czasie obserwacji 48 tygodni.

Wśród zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% chorych, kandydoza jamy ustnej występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych BIM niż SEK (OR= 7,81 (4,06; 14,99); NNH=7).

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, takie jak zakażenia grzybami z rodziny candida ogółem oraz kandydoza jamy ustnej występowały istotnie statystycznie częściej w ramieniu BIM.

### BIM vs UST (porównanie bezpośrednie)

W 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 zgony w grupie BIM i 1 zgon w grupie UST. Zgony uznano za niezwiązane z leczeniem.

Wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy BIM i UST dla: 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 obserwacji 52 tygodnie.

Wśród zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% chorych, kandydoza jamy ustnej występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych BIM niż UST (OR=9,01 (3,99; 211,22); NNH=7).

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami BIM i UST wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

### Długookresowe bezpieczeństwo BIM

Wśród chorych otrzymujących BIM w schemacie co 4 tygodnie względem chorych stosujących ten lek w schemacie 8-tygodniowym raportowano, m. in. wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem (219,6 zdarzeń / 100 pacjentolat vs 141,4 zdarzeń / 100 pacjentolat).



Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałych w trakcie leczenia na 100 pacjentolat była zbliżona w grupach otrzymujących BIM co 4 oraz co 8 tygodni.

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. Występowały one częściej w grupie stosującej BIM co 4 tygodnie w porównaniu do grupy stosującej BIM co 8 tygodni.

#### ChPL Bimzelx

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą zakażenia dróg oddechowych.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

#### BIM i komparatory (ADA, ETA, INF, CER, UST, IKS, GUS, SEK, TIL i RIS) vs placebo – porównanie pośrednie

W przeglądzie Sbidian 2022 uwzględniono 167 badań, w tym 6 dotyczących BIM (BE ABLE 1 2018, BE READY 2021, BE RADIANT 2021, BE SURE 2021, BE VIVID 2021).

Najsukuteczniejszymi lekami w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi PASI 90 były (w kolejności zgodnie z SUCRA<sup>5</sup>): 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.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym Sbidian 2022 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami a placebo w zakresie częstości występowania SAE.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących bimekizumab z lekami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu (ETA, INF, CER, IKS, GUS, TIL i RIS). Z tego względu wnioskowanie przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego.

Ponadto brak jest dowodów dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z łuszczycą plackową z wynikiem PASI od 10 do 12.

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii wobec części dostępnych w Polsce terapii: tj. ETA, INF, CER, IKS, GUS, TIL i RIS.

Czas trwania badań był stosunkowo krótki (24 tyg., 48 tyg. lub 52 tyg.) wobec faktu, iż łuszczycą jest chorobą przewlekłą. Ogranicza to możliwość oceny profilu bezpieczeństwa pod kątem zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjentów po dłuższym czasie.

Badanie BE BRIGHT jest badaniem trwającym, dlatego też ostateczne wyniki nie są znane i nie zostały jeszcze opublikowane. Długookresowe wyniki ww. badania dostępne są tylko w postaci posteru konferencyjnego.

W odniesieniu do [redacted] otrzymane wyniki nie były spójne z włączonymi do analizy przeglądami systematycznymi [Armstrong 2022 (badania dla BIM: BEVIVID, BE RADIANT oraz BE SURE), Xu 2021 (BIM - badanie BE ABLE 1)]. Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych nie można jednoznacznie stwierdzić, że BIM

<sup>5</sup> ang. *Surface Under the Cumulative Ranking* - ranking SUCRA, przyjmuje wartości od 0 do 100%. Im wyższa wartość SUCRA (bliżej 100%), tym większe prawdopodobieństwo, że terapia jest lepsza w stosunku do pozostałych ocenianych opcji.

jest najbardziej skuteczny ze wszystkich uwzględnionych leków biologicznych. BIM jest wymieniany jako jeden z najbardziej skutecznych leków, dla których przeprowadzono porównania (INF, BIM, IKS, RIS).

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (54 lata), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

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

Bimekizumab porównano z lekami dostępnymi w programie B.47 tj. adalimumabem (ADA), ustekinumabem (UST), sekukinumabem (SEK), iksekizumabem (IKS), guselkumabem (GUS), ryzankizumabem (RYS), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF), tyldrakizumabem (TIL).

Uwzględniono koszty leków i ich podania.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie bimekizumabu w miejsce leków z programu B.47 [REDACTED]

Oszacowany ICUR, w wariancie [REDACTED] znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji dla porównania z adalimumabem, guselkumabem, infliksymabem, iksekizumabem, ryzankizumabem, sekukinumabem i tyldrakizumabem.

Natomiast ICUR [REDACTED] przyjmuje wartości [REDACTED] progu w przypadku porównania z certolizumabem pegol, etanerceptem i ustekinumabem.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zmiana niektórych parametrów powodowała zmianę wnioskowania, [REDACTED]

Na wyniki analizy duży wpływ ma [REDACTED]

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią technologii (ETA, CER, GUS, IKS, INF, RYS, TIL). Część parametrów pochodzi [REDACTED]. Ponadto efekty zdrowotne wymagały modelowania, [REDACTED]

Nie uwzględniono również żadnych oszacowań dotyczących kosztów leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych czy zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Wnioskodawca nie przeprowadził także analizy probabilistycznej.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Uwzględniono alternatywne parametry kosztowe wg danych NFZ dla ustekinumabu.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych były [REDACTED] analizy podstawowej wnioskodawcy. Oszacowane wartości ICUR dla porównania BIM vs UST w wariancie [REDACTED].

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku,

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne, co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia*

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

#### *Obliczenia własne Agencji*

W obliczeniach uwzględniono dane NFZ dotyczące średniej ceny z ostatnich 6 miesięcy za 1 mg ustekinumabu. Aktualizacja danych kosztowych nieznacznie wpływa na wyniki przeprowadzonej analizy, przy czym nie zmienia wnioskowania.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Sugeruje się [redacted]

#### **Uwagi do programu lekowego**

W zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia sugeruje się wydłużyć ważność badania - RTG klatki piersiowej z 6 miesięcy do 1 roku.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na tym, że wysokość limitu finansowania każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w programach lekowych i w wykazie leków stosowanych w chemioterapii będzie jednorazowo obniżana o 1,5% przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup lekowych.

Oszacowane oszczędności w wysokości ██████████ umożliwiłyby pokrycie kosztów związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD 2022);
- Europejskie Forum ds. Wytycznych w Dermatologii (EuroGuiDerm 2022);
- Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów (BAD 2020);
- Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy (AAD-NPF 2019);
- Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne (FSD 2019).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, 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) czy koszty terapii.

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

- inhibitory TNF- $\alpha$ : etanercept, infliksimab, adalimumab (FSD 2018, NICE 2017), certolizumab pegol (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 (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.

W wytycznych nie wskazano maksymalnego czasu leczenia terapią biologiczną.

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania bimekizumabu w ocenianym wskazaniu (CADTH 2022, G-BA/IQWIG 2022, HAS 2022, NICE 2021, SMC 2021).

Cztery z ww. to decyzje pozytywne warunkowe. Zwracano w nich uwagę na skuteczność kliniczną bimekizumabu, który stanowi alternatywę dla innych leków biologicznych. W rekomendacjach wskazywano m.in. na warunki ograniczenia populacji pacjentów z łuszczycą, np. do wyłącznie ciężkiej postaci oraz obniżenia kosztów leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Bimzelx (bimekizumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w [REDACTED] UE i EFTA (na 31 wskazanych).

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.06.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1073.2022.10.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”
2. Raport nr OT.4231.31.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 1 września 2022 r.