



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bimzelx (bimekizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów
(ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.6.2024

Data ukończenia: 10.04.2024 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 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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 przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Wykaz wybranych skrótów

ABA	abatacept
ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
APR	apremilast
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BIM / BKZ	bimekizumab
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CERT / CZP	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CrI	przedział wiarygodności (ang. credible 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)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
GUS	guselkumab
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IKS / IXE	iksekizumab
INF / IFX	infliksymab
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
IV	dożylnie (ang. intravenous)

LY	lata życia (ang. life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
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 metaanalysis)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC / PBO	placebo
PO	poziom odpłatności
Q2W / Q4W / Q8W	co 2/4/8 tygodni/-e
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 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEK / SEC	sekukinumab
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUCRA	pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji (ang. surface under the cumulative ranking curve);
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
TOF	tofacytytib
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UPA	upadacytytib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zmian.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).

UST	ustekinumab
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
w/o LD	bez dawki nasycającej
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

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. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	13
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.1.3. Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA)	38
4.2.1.4. Wyniki przeglądów systematycznych	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	44
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
5. Ocena analizy ekonomicznej	47

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena walidacji	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	51
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	51
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	59
11.	Kluczowe informacje i wnioski	60
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
14.	Źródła	66
15.	Załączniki	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa 05.02.2024 r.
Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2286.2023.11.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452, we wskazaniu: leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)

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:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

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, Belgia

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 05.02.2024 r., znak PLR.4500.2286.2023.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 05.02.2024 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452, we wskazaniu: leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29 lutego 2024 r., znak OT.423.1.6.2023.8.KW. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 21 marca 2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 21.03.2024
- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 21.03.2024
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 21.03.2024
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 21.03.2024
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, wersja 1.0, MAHTA sp. z o.o., Warszawa, 30.10.2023.

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 GTIN	Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452
Kod ATC	L04AC21 (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin)
Substancja czynna	bimekizumab
Droga podania	podskórna
Dawkowanie	Zalecana dawka do stosowania u pacjentów dorosłych z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie 160 mg) co cztery tygodnie. W przypadku pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów ze współistniejącą umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, zalecana dawka jest taka sama, jak w przypadku łuszczycy plackowatej [320 mg (podawanej jako dwa podskórne wstrzyknięcia po 160 mg każde) w tygodniu 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni]. Po 16 tygodniach zaleca się przeprowadzanie regularnej oceny skuteczności, a w przypadku braku możliwości utrzymania wystarczającej odpowiedzi klinicznej w zakresie stawów można rozważyć podawanie 160 mg co cztery tygodnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/κ, 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. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej. IL-17A i IL-17F współdziałają i (lub) wykazują synergię z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL-17-F jest produkowana w znacznej ilości przez komórki odporności wrodzonej. Produkcja ta może być niezależna od IL-23. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry i znacznym spadkiem miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzeniem przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową. W modelach in vitro wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.

Źródło: ChPL Bimzelx; projekt programu lekowego będący załącznikiem do zlecenia 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 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego; czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem; czynnej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.
Status leku sierocego	NIE

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><i>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</i></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP.</p>
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Bimzelx

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bimzelx nie był przedmiotem oceny Agencji w omawianym wskazaniu. Bimzelx był oceniany jedynie w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. W dn. 13 września 2022 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dla objęcia refundacją produktu Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05413787220618 w ww. wskazaniu, sygnalizując jednocześnie, że finansowanie danej technologii byłoby możliwe pod warunkiem ograniczenia populacji leczonej do ciężkiej postaci choroby oraz

. Rekomendacja ta była zbieżna ze stanowiskiem Rady Przejrzystości z dn. 12 września 2022 r.

Źródło: Rekomendacja Prezesa AOTMiT Bimzelx 2022; Stanowisko RP Bimzelx 2022

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1273.0, Bimekizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania, tj. leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3), jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe.

Lek miałby być dostępny w ramach istniejącego programu B.35, kwalifikacja do leczenia oraz pozostałe elementy programu są tożsame z obowiązującym PL. Jest to kolejna (trzynasta) substancja czynna w omawianym programie.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wg danych NFZ realna cena leku Bimzelx, refundowanego w programie leczenia chorych z łuszczycą plackowatą, wynosi 4 949,98 zł za dwa wstrzykiwacze 160 mg, tj. 2 474,99 zł za wstrzykiwacz. Aktualna propozycja wnioskodawcy to

Zgodnie z informacją uzyskaną od MZ

za dwa wstrzykiwacze

za wstrzykiwacz.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby. Choroba ta występuje u 10-40% chorych na łuszczycę.

Etiologia i patogenez

Nie jest znana przyczyna ŁZS. Prawdopodobnie choroba ta rozwija się na skutek predyspozycji genetycznych, a także urazów oraz zakażeń wirusowych i bakteryjnych, co jest związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T. Szacuje się, że ryzyko zachorowania u osób, których rodzice chorowali na ŁZS jest 50 krotnie większe niż w populacji ogólnej.

ŁZS charakteryzuje się wzmożoną odpowiedzią humoralną i komórkową. Ponadto objawia się podobnymi jak w RZS naciekami limfocytów na błonie maziowej. Wśród zmian występujących w ŁZS wyróżnia się: aktywację i ekspansję keratynocytów (w skórze) i synowocytów (w stawach), nacieki z komórek jednojądrowych oraz angiogenezę. Ponadto odnotowuje się wzmożoną ekspresję cytokin prozapalnych TNF- α .

Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. Rozpoczyna się zwykle między 20. a 50. r.ż., zdarza się też postać młodzieńcza ŁZS. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat.

ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry a częstość jednoczesnego występowania zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci. Na podstawie obecności takich czynników jak zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgnistych oraz obecność palców paliczkowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką.

Leczenie

Główny cel leczenia to długoterminowa optymalizacja jakości życia związanej ze zdrowiem, jak i zwalczanie zapalenia aż do uzyskania remisji lub małej aktywności choroby. Leczenie zależy od postaci i aktywności choroby, obejmując: edukację zdrowotną, rehabilitację, farmakoterapię, leczenie ortopedyczne i psychoterapię. Wśród opcji leczenia farmakologicznego wymienia się: leki pierwszego wyboru w postaci osiowej – niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy oraz leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD).

Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

Źródło: raport AOTMiT nr OT.4231.40.2022; Interna Szczeklika 2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

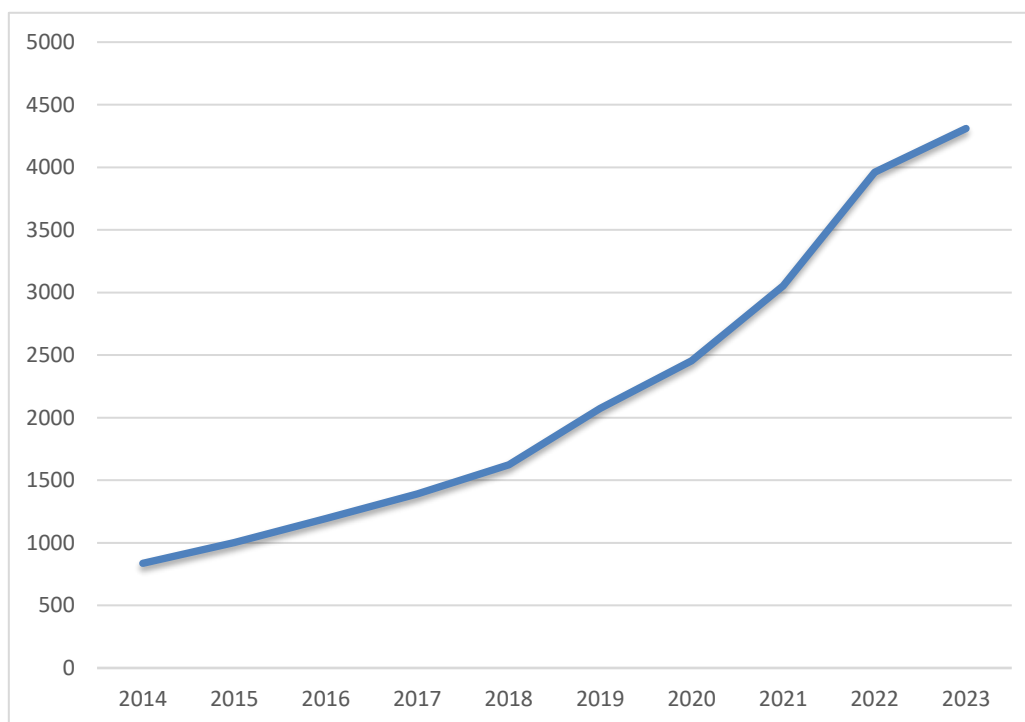
Liczebność populacji w PL B.35

W tabeli oraz na wykresach poniżej przedstawiono liczbę pacjentów o unikalnych numerach PESEL leczonych w ramach programu lekowego B.35, u których sprawozdano w bazie SWIAD (NFZ) świadczenia. Ze względu na charakter rozpatrywanej zmiennej, nie należy sumować liczb z kolejnych lat (ten sam numer PESEL może występować w kolejnych latach). Uzyskane dane zestawiono z danymi pochodzącymi ze Statystyk NFZ, na podstawie których wnioskodawca oparł oszacowania populacji docelowej. Uzyskane dane są spójne między sobą.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dot. liczebności pacjentów stosujących leki refundowane w PL B.35.

Tabela 4. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) stosujących leki refundowane w PL B.35, według danych NFZ

Wariant	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
baza SWIAD	836	1002	1194	1390	1622	2074	2454	3054	3961	4310
statystyki NFZ	bd	bd	bd	1390	1622	2074	2454	3053	3961	bd



Rysunek 1. Liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL) stosujących leki w ramach PL B.35, na podstawie bazy SWIAD (NFZ) w latach 2014-2023 (I połowa)

Liczebność populacji w PL B.35 w podziale na substancje czynne

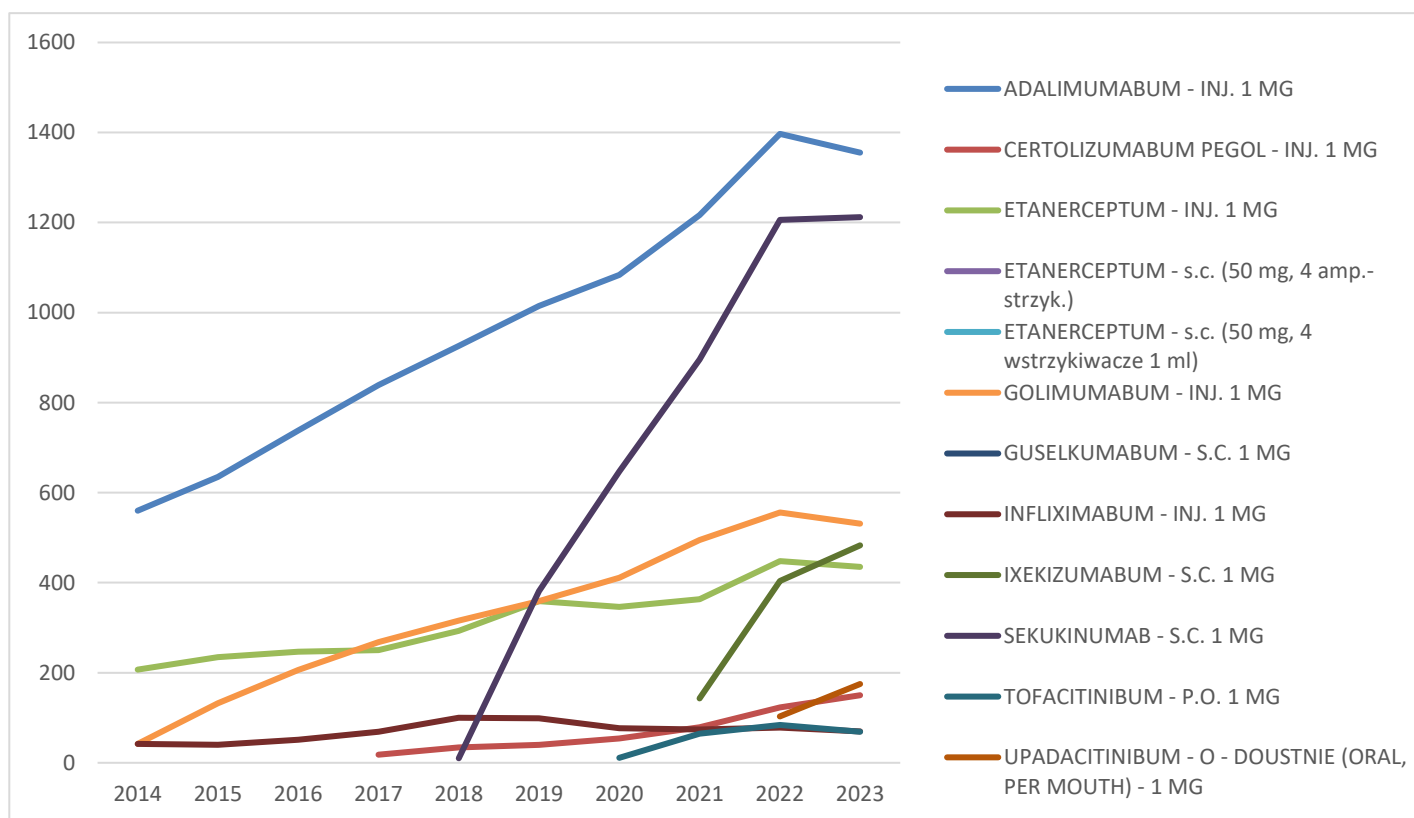
Dane z bazy SWIAD wskazują, że w 2022 roku największa liczba pacjentów stosowała ADA (1397 osób) oraz SEK (1206 osób). Dane z bazy SWIAD są spójne z danymi ze statystyk NFZ i informacjami przedstawionymi w analizach wnioskodawcy.

Liczba pacjentów stosująca poszczególne substancje czynne w ramach programu B.35 w latach 2014-2023 została przedstawiona w poniższej tabeli. Od 1 maja 2023 r. dostępny jest również ryzankizumab. Ze względu na datę włączenia do programu nie został uwzględniony w poniższym zestawieniu.

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.35, w podziale na substancje czynne, na podstawie bazy SWIAD

Opcje terapeutyczne	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
ADA	560	635	738	839	926	1015	1084	1217*	1397	1355
CERT	-	-	-	18	34	40	54	79	123	150
ETA	207	235	247	250	293	359	346	363	448	463
GOL	42	132	206	268	316	359	411	495	556	531
GUS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6
INF	42	40	51	69	100	99	77	74	78	70
IKS	-	-	-	-	-	-	-	143	404	483
SEK	-	-	-	-	10	381	647	896	1206	1212
TOF	-	-	-	-	-	-	11	65	84	69
UPA	-	-	-	-	-	-	-	-	103	175

* wg Statystyk NFZ liczba pacjentów stosujących ADA to 1216

**Rysunek 2. Liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL), leczonych w ramach PL B.35, w podziale na otrzymywany produkt leczniczy, na podstawie bazy SWIAD w latach 2014-2023 (I połowa)**

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, w których odniesiono się do liczebności populacji wnioskowanej.

Ekspersi wskazują, że technologia wnioskowana (bimekizumab) w wyniku refundacji mogłaby być stosowana od ok. 2% do nawet 15% populacji w ramach programu lekowego dot. leczenia ŁZS (zgodnie z ChPL). Konsultant

w dz. dermatologii i wenerologii szacuje, że byłoby to ok. 180 pacjentów w pierwszym roku refundacji i blisko 400 chorych w drugim roku refundacji.

Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Liczba chorych z ŁZS	Zapadalność	Pacjenci, u których BIM byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska KK w dz. reumatologii	~50 tys.	3,6-7,2/100 tys. (ok. 1,5-3 tys. rocznie)	~2%	Szacunki własne, literatura naukowa
prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek KK w dz. dermatologii i wenerologii	~5 tys. w ramach PL B.35	~800 rocznie	~180 chorych w 1. roku, ~350-400 w 2. roku refundacji	Szacunki własne w oparciu o dane NFZ
prof. dr hab. n. med. Irena Walecka KW w dz. dermatologii i wenerologii	~50 tys.	3,6-7,2/100 tys. (ok. 1,5-3 tys. rocznie)	~2,2%	Szacunki własne, opracowanie Tłustochowicz 2021
dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA KW w dz. reumatologii	Od 43 263 (~113/100 tys. osób wg definicji I) do ok. 46 462 (~122/100 tys. osób wg definicji II) w 2021r.	Od ok. 2 654, (~7/100 tys. osób wg definicji I) do 2 957 (~8/100 tys. osób wg definicji II) w 2021 r.	~15% (oszacowania własne)	MPZ (jako ekspert zewnętrzny): https://basiw.mz.gov.pl/ dla ŁZS

BIM, bimekizumab; KK, konsultant krajowy/a; KW, konsultant wojewódzki/a; ŁZS, łuszczycowe zapalenie stawów; MPZ, mapy potrzeb zdrowotnych; NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia; PL, program lekowy

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>)
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>)
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) (<https://www.ptderm.pl/>)
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *psoriatic arthritis, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.03.20224 r.

Przedstawiono najnowsze dostępne rekomendacje odnoszące się do leczenia łuszczykowego zapalenia stawów (EULAR 2024, GRAPPA 2021, BSR 2022, ACR/NFP 2018). Polskie rekomendacje (Tlustochowicz 2016) opierają się na wytycznych EULAR 2015 i są to jedyne dostępne polskie zalecenia w leczeniu ŁZS.

Ze względu na zapisy w programie lekowym, przytoczono fragmenty wytycznych dotyczące leczenia po niepowodzeniu (lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania) terapii opartych o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) i klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD). W wyniku czego w pierwszej kolejności stosowane są głównie biologiczne DMARD (bDMARD), tj. w przypadku choroby obwodowej lub zapalenia przyczepów ścięgniastych – głównie inhibitory TNF i IL-12/23 lub IL-17, a w chorobie związanej z dominującymi objawami osiowymi – inhibitory TNF, IL-17 oraz JAKi. W odnalezionych wytycznych nie ma informacji dotyczących stosowania bimekizumabu, natomiast ww. wytyczne wymieniają inhibitory IL-17, do których należą bimekizumab, sekukinumab, iksekizumab. Warto podkreślić, że najnowsze wytyczne EULAR 2024 wskazują, że wybór sposobu leczenia powinien odzwierciedlać objawy inne niż mięśniowo-szkieletowe związane z ŁZS; jak np. przy klinicznie istotnym zajęciu skóry w pierwszej kolejności należy rozważyć inhibitory IL-17A, IL-17A/F (do tej grupy należą bimekizumab), IL-23 lub IL-12/23.

Reasumując, wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność uwzględnienia współistniejących chorób oraz stanu pacjenta podczas dobierania terapii. W przypadku niepowodzenia (lub przeciwwskazań do stosowania) NLPZ lub cDMARD należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi. Większość wytycznych wskazuje następującą kolejność stosowania terapii biologicznych: inhibitor TNF, inny inhibitor TNF (jeśli pierwszy był nieskuteczny; jeśli wystąpiły działania niepożądane lub toksyczność należy od razu zmienić lek), inne leki. Na tę kolejność mogą wpływać choroby współistniejące, dlatego też leczenie ŁZS jest mocno zindywidualizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2024 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów	<ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów i niedostateczną odpowiedzią na co najmniej jedno csDMARD należy rozpocząć leczenie bDMARD. (poziom dowodów: 1a; stopień rekomendacji: A; poziom zgodności: 9,5 (1,3)) 2. U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym bDMARD lub kiedy leczenie bDMARD nie jest właściwe^a, może zostać rozważona terapia inhibitorami JAK (TOF lub UPA), ale mając na uwadze wszelkie względy bezpieczeństwa* (poziom dowodów: 1b; 4^a; stopień rekomendacji: B; D^a; poziom zgodności: 9.1 (1.5)) 3. U pacjentów z łagodną chorobą i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD, u których występują przeciwwskazania do stosowania bDMARD i inhibitorów JAK*, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PDE4. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 8.7 (1.1)) 4. U pacjentów z wyraźnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bDMARD. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.5 (0.9)) 5. U pacjentów z istotną chorobą osiową, którzy nie odpowiadają na NLPZ, należy rozważyć leczenie IL-17Ai, inhibitorami TNF, IL-17 A/F lub inhibitorami JAK*. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.4 (1.3))

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																											
	<p>6. Wybór sposobu leczenia powinien odzwierciedlać objawy inne niż mięśniowo-szkieletowe związane z łuszczycowym zapaleniem stawów; w tym przy klinicznie istotnym zajęciu skóry, w pierwszej kolejności należy rozważyć inhibitory IL-17A, IL-17A/F, IL-23 lub IL-12/23; u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała monoklonalne anti-TNF; natomiast u pacjentów z IBD przeciwciała monoklonalne anti-TNF, inhibitory IL-23, IL-12/23 lub inhibitory JAK. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.6 (0.7))</p> <p>7. U pacjentów, z niewystarczającą odpowiedzią na terapię bDMARD lub inhibitory JAK występują u nich przeciwwskazania do ich stosowania, należy rozważyć zmianę terapii^a na inny bDMARD lub inhibitor JAK*, w tym jedną zmianę w obrębie klasy^b. (poziom dowodów: 1b^a 4^b; stopień rekomendacji: C; poziom zgodności: 9.5 (0.7))</p> <p>8. U pacjentów z trwałą remisją można rozważyć zmniejszanie dawek DMARD. (poziom dowodów: 2b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.4 (1.2)).</p> <p><i>* w przypadku stosowania inhibitorów JAK należy zachować ostrożność u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, u pacjentów obecnie lub w przeszłości palących, z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub z innymi czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego oraz ze znanymi czynnikami ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ze względu na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworowych obserwowanych podczas stosowania tofacytynibu przez starszych pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego)</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji oparte na klasyfikacji Oxford Evidence Based Medicine: 1a – przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych; 1b – randomizowane badania kliniczne; 3b – badania z kontrolą przypadków; 4 – serie przypadków; 5 – opinie ekspertów bez oceny krytycznej</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji: A – spójne badania poziomu 1; B – spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1; C – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3; D – badania poziomu 5 lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</i></p> <p><i>Średni poziom zgodności ekspertów w skali 0-10 (SD).</i></p>																											
<p>GRAPPA 2021 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Terapie rekomendowane w leczeniu PsA przez Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA):</p> <table border="1" data-bbox="379 999 1433 1729"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Rekomendacja pozytywna</th> <th>Rekomendacja warunkowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie stawów obwodowych, nieleczone wcześniej DMARD</td> <td>csDMARDs (oprócz CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i</td> <td>NLPZ, CS (p.o., IA)</td> </tr> <tr> <td>Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD</td> <td>TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i</td> <td>csDMARDs, NLPZ, GC (p.o., IA), CTLA4-Ig</td> </tr> <tr> <td>Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne</td> <td>TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKi</td> <td>NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE4i, CTLA4-Ig</td> </tr> <tr> <td>Osiowe ŁZS, brak wcześniejszego leczenia biologicznego</td> <td>NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi, IL-17i, JAKi</td> <td>CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniany</td> </tr> <tr> <td>Zapaleniem przyczepów ścięgien</td> <td>TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i</td> <td>NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), MTX, CTLA4-Ig</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie palców</td> <td>TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i</td> <td>CS (zastrzyki), NLPZ, MTX, CTLA4-Ig</td> </tr> <tr> <td>Łuszczyca plackowata</td> <td>terapię powierzchniową, fototerapia, cdDMARDs (MTX, fumaran dimetylu, CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i, JAKi</td> <td>acytretyna</td> </tr> <tr> <td>Łuszczyca paznokci</td> <td>TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4</td> <td>Powierzchnowe GC, połączenie takrolimusu z kalcypotriolem, terapia indywidualna, csDMARDs (MTX, LEF, CsA), acitretin, JAKi</td> </tr> </tbody> </table>	Wskazanie	Rekomendacja pozytywna	Rekomendacja warunkowa	Zapalenie stawów obwodowych, nieleczone wcześniej DMARD	csDMARDs (oprócz CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NLPZ, CS (p.o., IA)	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	csDMARDs, NLPZ, GC (p.o., IA), CTLA4-Ig	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKi	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE4i, CTLA4-Ig	Osiowe ŁZS, brak wcześniejszego leczenia biologicznego	NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi, IL-17i, JAKi	CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniany	Zapaleniem przyczepów ścięgien	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), MTX, CTLA4-Ig	Zapalenie palców	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	CS (zastrzyki), NLPZ, MTX, CTLA4-Ig	Łuszczyca plackowata	terapię powierzchniową, fototerapia, cdDMARDs (MTX, fumaran dimetylu, CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i, JAKi	acytretyna	Łuszczyca paznokci	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4	Powierzchnowe GC, połączenie takrolimusu z kalcypotriolem, terapia indywidualna, csDMARDs (MTX, LEF, CsA), acitretin, JAKi
Wskazanie	Rekomendacja pozytywna	Rekomendacja warunkowa																										
Zapalenie stawów obwodowych, nieleczone wcześniej DMARD	csDMARDs (oprócz CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NLPZ, CS (p.o., IA)																										
Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	csDMARDs, NLPZ, GC (p.o., IA), CTLA4-Ig																										
Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKi	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE4i, CTLA4-Ig																										
Osiowe ŁZS, brak wcześniejszego leczenia biologicznego	NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi, IL-17i, JAKi	CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniany																										
Zapaleniem przyczepów ścięgien	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), MTX, CTLA4-Ig																										
Zapalenie palców	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	CS (zastrzyki), NLPZ, MTX, CTLA4-Ig																										
Łuszczyca plackowata	terapię powierzchniową, fototerapia, cdDMARDs (MTX, fumaran dimetylu, CsA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i, JAKi	acytretyna																										
Łuszczyca paznokci	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4	Powierzchnowe GC, połączenie takrolimusu z kalcypotriolem, terapia indywidualna, csDMARDs (MTX, LEF, CsA), acitretin, JAKi																										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BSR 2022 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Obwodowe zapalenie stawów (jedno-, oligo- wielostawowe):</u></p> <p>U osób z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (definiowanym jako co najmniej trzy tkliwe i trzy obrzęknięte stawy lub mniejszą liczbę zajętych stawów i złymi markerami prognostycznymi lub ciężkim przebiegiem choroby definiowanym jako zajęcie ≥ 2 domen, zajęcie pozastawowe lub pogorszenie jakości życia), z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na jeden csDMARD, należy rozważyć b/tsDMARDs (GRADE 2A, stopień zgodności: 98%).</p> <p>U osób z aktywnym obwodowym łuszczycowym zapaleniem stawów, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na csDMARDs, należy zaproponować bDMARD (TNFi, IL 12/23i, IL-17i, IL-23i, CTLA4-Ig) lub tsDMARD (JAKi lub PDE4i) (GRADE 1A, 94%). Przy wyborze terapii należy rozważyć zastosowanie TNFi, IL17i lub upadacytynibu przed IL 12/23i lub IL23i przed PDE4i przed CTLA4-IG (GRADE 2B, stopień zgodności: 88%).</p> <p><u>PsA z zapaleniem przyczepów ścięgniętych</u></p> <p>U osób z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na csDMARD, należy zaproponować dowolny bDMARD (TNFi, IL 12/23i, IL-17i, IL-23i) lub tsDMARD (JAKi lub PDE4i) (GRADE 1A, stopień zgodności: 91%).</p> <p><u>PsA z zapaleniem palców</u></p> <p>U osób z aktywnym łuszczycowym zapaleniem palców, z niedostateczną odpowiedzią lub nietolerancją na csDMARD, należy zaproponować dowolny bDMARD (TNFi, IL 12/23i, IL-17i, IL-23i) lub tsDMARD (JAKi lub PDE4i) (GRADE 1A, stopień zgodności: 92%).</p> <p><u>PsA z chorobą osiową</u></p> <p>U osób z aktywną łuszczycową chorobą osiową, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na co najmniej da NLPZ, należy zaproponować TNFi lub IL-17i lub rozważyć JAKi (GRADE 1A, stopień zgodności: 92%).</p> <p><i>Każde zalecenie zostało ocenione i poddane głosowaniu. Stopień zgodności w skali od 1 (całkowity brak zgody) do 10 (całkowita zgoda), przedstawiona jako średnia głosów wyrażona w procentach.</i></p> <p><i>Ocena jakości dowodów (GRADE):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o siła zalecenia <p><i>1 – zalecenie silne, korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko dla prawie wszystkich pacjentów;</i></p> <p><i>2 – zalecenie warunkowe, ryzyko i korzyści są bardziej zrównoważone lub są niepewne.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> o jakość dowodów <p><i>A – wysoka jakość; B – umiarkowana jakość; C – niska/bardzo niska jakość</i></p>
<p>ACR/NFP 2018 (Ameryka Płn.)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi, do terapii farmakologicznych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki w postaci drobnocząsteczkowej przyjmowane doustnie (OSM, ang. oral small molecules) – metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, leflunomid, apremilast, • inhibitory TNF (TNFi) – etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, • inhibitor interleukiny-12 i 23 (IL12/23i) – ustekinumab, • <u>inhibitory interleukiny-17 (IL-17i)</u> – sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, • CTLA4 immunoglobulina (CTLA4-Ig) – abatacept, • inhibitor JAK – tofacytynib. <p>Do terapii objawowych zalicza się dodatkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne, układowe glikokortykosteroidy i miejscowe glikokortykosteroidy w zastrzykach.</p> <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia OSM zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę terapii na lek z grupy TNFi zamiast na: <ul style="list-style-type: none"> o inny OSM (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni); o IL-17i (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni); o IL12/23i (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni); o abatacept (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); o tofacytynib (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); • zmianę terapii na lek z grupy IL-17i zamiast na: <ul style="list-style-type: none"> o inny OSM (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni); o IL12/23i (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni); o abatacept (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); o tofacytynib (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); • zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i zamiast na: <ul style="list-style-type: none"> o inny OSM (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni); o abatacept (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); o tofacytynib (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); • dodanie apremilastu do aktualnej terapii OSM zamiast zmiany na sam apremilast (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • zmianę terapii na inny OSM (z wyjątkiem apremilastu) niż dodanie kolejnego OSM (leczenie w skojarzeniu) lub zmianę terapii na monoterapię TNFi niż leczenie w skojarzeniu TNFi + metotreksat (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); • zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną IL-17i + metotreksat lub zmianę na monoterapię IL12/23i zamiast na leczenie skojarzone IL-12/23i + metotreksat (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski). W ww. przypadkach można rozważyć terapię skojarzoną z metotretksatem, jeżeli u pacjenta występują ciężkie objawy skórne czy zapalenie błony naczyniowej oka. <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo wcześniejszej monoterapii TNFi zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi niż na IL-17i, IL-12/23i, abatacept, tofacytynib (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); • zmianę na inny lek biologiczny TNFi (z metotretksatem lub bez) zamiast dodawania metotretksatu do tej samej monoterapii biologicznej TNFi (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski); • zmianę terapii na lek z grupy IL-17i niż na IL-12/23i, abatacept lub tofacytynib (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); • zmianę terapii na lek z grupy IL-12/23i niż na abatacept lub tofacytynib (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski); • zmianę na inną monoterapię biologiczną TNFi zamiast przejścia na inną terapię skojarzoną TNFi + metotreksat (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski); • zmianę na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną IL-17i + metotreksat lub zmianę na monoterapię IL12/23i zamiast na leczenie skojarzone IL-12/23i + metotreksat (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia TNFi w skojarzeniu z metotretksatem (MTX) zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę na inny lek z grupy TNFi + MTX niż samą monoterapię innym TNFi (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski); • zmianę na monoterapię IL-17i lub IL-12/23i niż na terapię skojarzoną z MTX (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią IL-17i zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę na lek z grupy TNFi niż na IL-12/23i lub inny IL-17i lub terapię skojarzoną IL-17i + MTX (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski); • zmianę na lek z grupy IL-12/23i zamiast na inny IL-17i lub terapię skojarzoną IL-17i + MTX (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią IL-12/23i zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmianę na lek z grupy TNFi niż na IL-17i lub terapię skojarzoną IL-12/23i + MTX (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski); • zmianę na lek z grupy IL-17i zamiast na terapię skojarzoną IL-12/23i + MTX (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski). <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS z łuszczycowym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą osiową pomimo stosowania NLPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się zmianę leczenia na: <ul style="list-style-type: none"> ○ TNFi zamiast IL-17i (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) ○ TNFi zamiast IL-12/23i (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) ○ IL-17i zamiast IL-12/23i (rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) <p><i>Na podstawie zmodyfikowanych kryteriów GRADE:</i> <i>Poziom dowodów naukowych: średni/ niski/ bardzo niski</i> <i>Siła rekomendacji: silna za/ warunkowa</i></p>
<p>Tłustochowicz 2016 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne opracowano na podstawie wytycznych EULAR 2015</p> <p>Zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą ksLMPCh; u chorych z istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat. 2. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF. 3. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17. 4. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh (usLMPCh), takiego jak inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>5. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>6. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</p> <p>7. U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zamianę na inny bLMPCh, w tym zamianę na inny inhibitor TNF.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

ACR – American College of Rheumatology; bLMPCh/bDMARD – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. inhibitory TNF, IL-17, IL-12/23 (ang. biological disease-modifying antirheumatic drugs); cDMARDs; csDMARDs, kLMPCh, ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs); EULAR – European League Against Rheumatism; GKS – glikokortykosteroidy; GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; IA – dostawowo (ang. intraarticular); IL – interleukina; IL-12/23i – interleukin-12/23 inhibitor; IL-17i – interleukin-17 inhibitor; JAK – kinaza Janus; ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; MTX – metotreksat (ang. methotrexate); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PDE-4i – phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast); PsA – Psoriatic Arthritis; PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria; tDMARD, tsDMARD, usLMPCh – ukierunkowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs);

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, w których odniesiono się do rekomendowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Eksperti podkreślają, że refundacja bimekizumabu (BIM) będzie szczególnie istotna dla pacjentów z aktywnym ŁZS w 1. i 2. linii leczenia poza chorymi z aktywną współistniejącą IBD i aktywnym/nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka. Ponadto, eksperci wskazują, że największy udział w terapii pacjentów z aktywną postacią ŁZS mają obecnie inhibitory TNF-alfa (np. adalimumab) oraz inhibitory IL-17 (tj. sekukinumab i iksekizumab). Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii dodaje, że w wyniku refundacji BIM, odsetek pacjentów objęty aktualnie refundowaną terapią SEK i IKS zmniejszy się odpowiednio o ok. 7% i ok. 2%.

Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p>prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska KK w dz. reumatologii</p>	<p>Wśród obecnie stosowanych (refundowanych) technologii medycznych jako najbardziej skuteczne wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory IL-17 (stosowane u ok. 35-37%, skuteczność na współistniejące zmiany skórne); • inhibitory IL-23 (stosowane u ok. 3-5%; bardzo duża skuteczność na współistniejące zmiany skórne); • inhibitory kinazy JAK (stosowane u ok. 6%; krótki czas działania, ważna dla osób młodych, możliwa do zastosowania przy IBD). <p>Jako technologię najtańszą i jedną z najczęstszych (poza klasycznymi DMARD) wskazuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF-alfa (u ok. 54-55%, mniej skuteczne przy dużych zmianach skórnych; możliwa do zastosowania poza ETA przy współistniejącej IBD i/lub zapaleniu tęczówki.
<p>prof. dr hab. n. med. Irena Walecka KW w dz. dermatologii i wenerologii</p>	<p>W przypadku objęcia refundacją BIM, ekspertki szacują, że liczba pacjentów stosujących inhibitory TNF-alfa zredukuje się o ok. 10-14%, a w przypadku klasycznych DMARD – o ok. 5-10%. W przypadku inhibitorów IL-17 zwiększy się do 40%, IL-23 i JAK do 10%.</p> <p>Aktualne dane wykazują bardzo dużą skuteczność nierefundowanego inhibitora IL17A i F (BIM) w leczeniu wszystkich domen klinicznych ŁZS. Jest to ważne, gdyż w porównaniu do reumatoidalnego zapalenia stawów remisję lub niską aktywność w tej chorobie osiąga mniejsza grupa chorych.</p> <p>Refundacja BIM będzie szczególnie istotna dla pacjentów z aktywnym ŁZS w 1. i 2. linii leczenia poza chorymi z aktywną współistniejącą IBD i aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka.</p>
<p>prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek KK w dz. dermatologii i wenerologii</p>	<p>Wśród obecnie najczęściej (>10% pacjentów) stosowanych (refundowanych) technologii medycznych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA (inhibitor TNF-alfa) – u ok. 25% pacjentów, technologia najtańsza; • SEK (inhibitor IL-17) – u ok. 22% pacjentów, • IKS (inhibitor IL-17) – u ok. 11% pacjentów. <p>W wyniku refundacji BIM, odsetek pacjentów objęty terapią SEK i IKS zmniejszy się odpowiednio o ok. 7% i ok. 2%, tym samym terapią BIM zostanie objętych ok. 9% populacji w PL.</p> <p>Refundacja BIM może być szczególnie korzystna dla pacjentów, u których wcześniejsza terapia nie była skuteczna ze względu na różniący się mechanizm działania (blokada IL-17A/F).</p>

<p>dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA</p> <p>KW w dz. reumatologii</p>	<p>Wśród obecnie najczęściej stosowanych (refundowanych) technologii medycznych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF-alfa (ADA, CERT, ETA, GOL, INF): u ok. 50% pacjentów, w tym ok. 28% stosuje ADA; zróżnicowane ceny poszczególnych leków anty-TNF; • inhibitory IL-17 (SEK, IKS): u ok. 38% pacjentów; • inhibitory JAK (UPA, TOF): u ok. 7% pacjentów; • inhibitory IL-23 (RIS, GUS): u ok. 5% pacjentów. <p>W wyniku refundacji BIM przejmie on ok. 8% udziałów inhibitorów TNF-alfa, 3% – IL-17 oraz po ok. 2% z JAKi oraz IL-23.</p> <p>Obecnie w długoterminowej opiece pacjent wymaga zwykle zastosowania wielu opcji terapeutycznych o różnym mechanizmie działania.</p> <p>Z terapii BIM nie skorzystają jedynie pacjenci z współistniejącą aktywną, ciężką IBD oraz nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka.</p>
--	--

ADA, adalimumab; BIM, bimekizumab; DMARD, leki modyfikujące przebieg choroby; IBD, nieswoista zapalna choroba jelit; IKS, iksekizumab; KK, konsultant krajowy/a; KW, konsultant wojewódzki/a; ŁZS, łuszczycowe zapalenie stawów; PL, program lekowy; SEK, sekukinumab

3.5. Refundowane technologie medyczne

W obowiązującym programie lekowym B.35 refundowane są adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), tofacytynib (TOF), upadacytynib (UPA), ryzankizumab (RIS), guselkumab (GUS). Dla wszystkich wymienionych substancji kryteria kwalifikacji i wyłączenia są wspólne.

Aktualne obwieszczenia MZ zawierające ceny refundowanych komparatorów znajduje się w rozdziale *Załączniki*.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab (ADA) • Certolizumab pegol (CERT) • Etanercept (ETA) • Golimumab (GOL) • Infliksymab (INF) • Iksekizumab (IKS) • Sekukinumab (SEK) • Tofacytynib (TOF) • Upadacytynib (UPA) • Ryzankizumab (RIS) • Guselkumab (GUS) 	<p>Wnioskodawca podkreśla, że wybór komparatorów został oparty o zalecenia wytycznych AOTMiT (tj. istniejącą praktykę) i zgodnie z treścią aktualnego Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.</p> <p>Potencjalnymi komparatorami są terapie obecnie stosowane w programie lekowym B.35.</p>	<p>Wybór prawidłowy.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na ZZSK	-
Interwencja	Bimekizumab (BIM), dawkowanie zgodnie z ChPL	Inne niż wymienione	-
Komparator	Uwzględnione w programie lekowym B.35: <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (ADA) • certolizumab pegol (CERT) • etanercept (ETA) • golimumab (GOL) • infliksymab (INF) • iksekizumab (IKS) • sekukinumab, (SEK) • tofacytynib (TOF) • upadacytynib (UPA) • ryzankizumab (RIS) • guselkumab (GUS) w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL.	Inne niż wymienione	Komparatory wybrane w sposób prawidłowy
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź na leczenie; • aktywność choroby; • profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założonymi	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy; • badania eksperymentalne z grupą kontrolną; • badania obserwacyjne z grupą kontrolną; • badania jednoramienne (ale nie dla komparatorów); • badania opublikowane w języku polskim lub angielskim • badania opublikowane w postaci pełnotekstowej oraz w przypadku badań dla BIM dopuszczano możliwość włączenia dowodów opublikowanych w formie doniesienia (abstraktu) konferencyjnego, w celu uzupełnienia danych z publikacji pełnotekstowej; • raporty EMA 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dla porównania bezpośredniego, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library w dn. 6 marca 2024 r. Dodatkowo przeszukano strony EMA, FDA, ADRReports, URPL i WHO UMC oraz rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register) w dn. 7 marca

2024 r.. Przeszukano też odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Dowody naukowe uwzględnione przez wnioskodawcę w ramach metaanalizy sieciowej są aktualne na marzec 2024 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 22 marca 2024 r. Odnalezione publikacje nie wpłynęły na zmianę wniosku przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy:

- porównania pośrednie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison):
 - Mease 2024b dot. porównania skuteczności BIM i SEK w dawce 150 mg i 300 mg po 52 tyg. w leczeniu ŁZS u pacjentów nieleczonych wcześniej bDMARD lub TNFi-IR;
 - Warren 2024 dot. porównania skuteczności BIM i GUS 100 mg po 52 tyg. w leczeniu ŁZS u pacjentów nieleczonych wcześniej bDMARD lub TNFi-IR;

Wspomniane porównania pośrednie oparte zostały o przegląd z NMA Mease 2024a, w związku z powyższym odstąpiono od opisywania ich wyników. Wyniki Mease 2024a zostały przedstawione w *rozdziale 4.2.1.4 AWA*.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł trzy badania bezpośrednio porównujące BIM z PLC (w tym jedno badanie uwzględniające wyniki dla aktywnej referencji – ADA). Dodatkowo włączono badania RCT na podstawie wcześniej przeprowadzonego przeglądu dostępnej literatury (SLR) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego BIM względem komparatorów metodą NMA.

W ramach przedmiotowej analizy w zakresie porównania bezpośredniego do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 3 badania pierwotne:
 - BE ACTIVE (publikacja Ritchlin 2020, BE ACTIVE OLE – Coates 2022);
 - BE COMPLETE (publikacja Merola 2023; BE VITAL OLE – Coates 2024);
 - BE OPTIMAL (publikacja McInnes 2023, Ritchlin 2023).
- 3 przeglądy systematyczne: He 2021, Gossec 2024, Mease 2024a.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BE ACTIVE (Ritchlin 2020) <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	Typ: randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, z dostosowaniem dawki, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie fazy 2b Liczba ośrodków: 41 ośrodków (Czechy, Niemcy, Węgry, Polska, Rosja, USA) Randomizacja: 1:1:1:1:1 a po 12 tyg. chorzy w grupie PLC i BIM 16 mg ponowna randomizacja 1:1 do otrzymywania BIM 160 mg lub 320 mg; stratyfikacja wg kontynentu (Europa vs Ameryka Północna) oraz ekspozycji na leki biologiczne w wywiadzie Zaślepienie: tak, podwójne Typ hipotezy: <i>superiority</i> Interwencja: <u>Do 12 tyg. obserwacji:</u> BIM s.c. 16 mg, 160 mg, 160 mg (dawka nasycająca), 320 mg Q4W przez 12 tyg. w postaci 2 wstrzyknięć; <u>Od 12 do 48 tyg. obserwacji:</u> BIM s.c. 160 mg lub BIM 320 mg Q4W do 48 tyg. w postaci 2 wstrzyknięć Komparator: PLC s.c. Q4W (0,9% roztworu soli) przez 12 tyg. w postaci 2 wstrzyknięć Follow up: 48 tyg. (12 tyg. faza podwójnie zaślepienia) Liczba pacjentów: N=206; tj. po 41 osób odpowiednio dla BIM 16mg, BIM 160 mg, BIM 160 mg dawka nasycająca oraz BIM 320 mg; oraz 42 osoby w grupie kontrolnej PLC	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek >18 r.ż.; potwierdzone rozpoznanie ŁZS w wieku dorosłym zgodnie z kryteriami klasyfikacji ŁZS; obecność objawów choroby przez ≥6 miesięcy przed skryningiem; choroba aktywna na początku badania (liczba bolesnych stawów ≥3 z 78 i liczba obrzękniętych stawów ≥3 z 76); obecność aktywnych zmian łuszczycowych lub udokumentowana łuszczyca w wywiadzie; negatywny wynik testu na czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; dozwolona ekspozycja na 1 inhibitor TNF w wywiadzie. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> rozdz. 18.11.1 AKL wnioskodawcy. 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie ACR50 w 12. tyg. Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie ACR20 i ACR70; ocena w skali PASI; minimalna aktywność choroby (MDA); jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI, SF-36; zmiana wyniku wg MASES; zmiana wyniku w kwestionariuszu PsAID; profil bezpieczeństwa
	Otwarte badanie kontynuacyjne BE ACTIVE OLE (Coates 2022)		
	Interwencja: BIM s.c. 160 mg Q4W (niezależnie od schematu dawkowania w fazie zaślepienia dawki); Follow up: 104 tyg. otwarte przedłużenie badania BE ACTIVE Liczba pacjentów: N=124 (pacjenci dla 48-152 tyg.)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> ukończenie 48 tyg. leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepienia oraz fazy zaślepienia dawki w badaniu BE ACTIVE; świadoma zgoda na udział w badaniu. 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa do 152 tyg. obserwacji Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> punkty dot. skuteczności klinicznej i jakości życia uwzględnione w ww. wspomnianym badaniu BE ACTIVE dla 152 tyg. obserwacji
BE COMPLETE (Merola 2023) <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	Typ: randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie fazy 3 Liczba ośrodków: 92 ośrodki (11 krajów)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek >18 r.ż.; udokumentowane rozpoznanie ŁZS w wieku dorosłym zgodnie z kryteriami 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 50% lub większą odpowiedź według kryteriów ACR (ACR50) w 16. tygodniu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Randomizacja: 2:1, stratyfikacja wg regionu i stosowania inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja: BIM 160 mg s.c. Q4W (ampułkostrzykawka, 1 ml, 160 mg BIM) poprzez wstrzyknięcie w boczną ścianę brzucha, udo lub górną część ramienia na zasadzie rotacji</p> <p>Leczenie wspomagające: NSLPZ, leki przeciwbólowe, doustne kortykosteroidy lub csDMARD w stałych dawkach było dozwolone, z zastrzeżeniem ograniczeń określonych w kryteriach włączenia.</p> <p>Komparator: PLC s.c. Q4W (0,9% wodnego roztworu chlorku sodu w ampułko-strzykawce - 1 ml)</p> <p>Follow up: 16 tyg.</p> <p>Liczba pacjentów: BIM: N=267 PLC: N= 133</p>	<p>klasyfikacji ŁZS ≥ 6 mies. przed skryningiem;</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba aktywna na początku badania (liczba bolesnych stawów ≥ 3 z 68 i liczba obrzękniętych stawów ≥ 3 z 66); obecność aktywnych zmian łuszczykowych lub udokumentowana łuszczyca w wywiadzie; niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie 1 lub 2 inhibitorami TNF-alfa w leczeniu ŁZS lub łuszczycy, według oceny badacza, w wywiadzie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozdz. 18.11.2 AKL wnioskodawcy. 	<p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie ACR20 i ACR70; ocena w skali PASI; minimalna aktywność choroby (MDA); jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI, SF-36; bardzo niska aktywność choroby (VLDA); ocena poprawy wyniku zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci; globalna ocena łuszczycy przez badacza (IGA); ocena bólu wg skali PtAAP; nasilenie zmęczenia oceniane w skali FACIT-F; zmiana wyniku w kwestionariuszu PsAID; profil bezpieczeństwa.
Otwarte badanie kontynuacyjne BE VITAL OLE (Coates 2024)			
	<p>Interwencja: BIM s.c. 160 mg Q4W do 140 tyg. (badanie open-label)</p> <p>Follow up: 16-52 tyg.</p> <p>Liczba pacjentów: N=400 poddanych randomizacji, z czego 388 kontynuowało badanie w 16 tyg. a 347 ukończyło 52 tydzień obserwacji.</p>	<p>Kryteria włączenia: Wyniki uwzględnione w publikacji źródłowej dotyczą wyłącznie pacjentów z wcześniejszym TNFi-IR (tj. pacjentów, u których występuje niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na inhibitory TNF), których przydzielono losowo na początku badania BE COMPLETE.</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo (TEAEs) do 52. tyg. obserwacji. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> punkty dot. skuteczności klinicznej i jakości życia uwzględnione w ww. wspomnianym badaniu BE COMPLETE dla 52 tyg. obserwacji.
<p>BE OPTIMAL (McInnes 2023, Ritchlin 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Typ: randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie fazy 3</p> <p>Liczba ośrodków: 135 ośrodków (14 krajów)</p> <p>Randomizacja: 3:2:1, stratyfikacja wg regiony i liczby nadżerek kostnych w wywiadzie</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Interwencja: BIM 160 mg s.c. Q4W</p> <p>Leczenie wspomagające: NSLPZ, leki przeciwbólowe, doustne kortykosteroidy lub csDMARD w stałych dawkach było dozwolone, z zastrzeżeniem ograniczeń określonych w kryteriach włączenia.</p> <p>Komparator: <u>Do 16. tyg. badania:</u> ADA s.c. 40 mg Q2W przez 16 tyg.; PLC s.c. Q4W (0,9% wodnego roztworu chlorku sodu w ampułko-strzykawce 1 ml) przez 16 tyg.; <u>Do 52. tyg. badania:</u> ADA s.c. 40 mg Q2W do 52 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 r.; udokumentowane rozpoznanie ŁZS w wieku dorosłym zgodnie z kryteriami ŁZS ≥ 6 miesięcy przed skryningiem; obecność objawów choroby przez ≥ 6 mies. przed skryningiem; choroba aktywna (liczba bolesnych stawów ≥ 3 z 68 i liczba obrzękniętych stawów ≥ 3 z 66); obecność ≥ 1 aktywnej zmiany łuszczykowej lub udokumentowana łuszczyca w wywiadzie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozdz. 18.11.3 AKL wnioskodawcy. 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 50% lub większą odpowiedź według kryteriów ACR (ACR50) w 16. tygodniu <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie ACR20 i ACR70; ocena w skali PASI; minimalna aktywność choroby (MDA); ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych – na podstawie wskaźnika LEI; ustąpienie zapalenia palców – na podstawie wskaźnika LDI; jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI, SF-36; bardzo niska aktywność choroby (VLDA); globalna ocena łuszczycy przez badacza (IGA); ocena bólu wg skali PtAAP;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Follow up: 52 tyg. (16 tyg. faza kontrolowana PLC i 36 tyg. faza aktywnego leczenia)</p> <p>Liczba pacjentów: N=852;</p> <p>BIM: n=431</p> <p>ADA: n=140</p> <p>PLC: n= 281</p>		<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie zmęczenia oceniane w skali FACIT-F; • progresja radiologiczna – zmiana wyniku w skali vdHmTSS; • zmiana wyniku w kwestionariuszu PsAID; • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w *rozdziale 18.11 AKL* wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w *rozdziale 18.1* oraz *18.8 AKL* wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań BE ACTIVE, BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane (ver. 6.4).

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach pierwotnych według narzędzia Cochrane

Badanie	Punkt końcowy	Błąd selekcji	Błąd przeprowadzenia badania	Błąd detekcji	Błąd związany z utratą pacjentów z badania	Błąd raportowania	Inne źródła błędu
BE ACTIVE	Nie określono	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
BE COMPLETE	Nie określono	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
BE OPTIMAL	Nie określono	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie zidentyfikował źródeł potencjalnych błędów, które mogły wpłynąć na jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca nie wskazał jednoznacznie, który z punktów końcowych ocenianych pod względem jakości badań pierwotnych był punktem odniesienia do wykorzystania narzędzia Cochrane¹.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie:

- Populacja uwzględniona w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do programu lekowego B.35;
- Brak badań bezpośrednio porównujących BIM z wybranymi komparatorami, dlatego też wykonano metaanalizę sieciową (NMA);
- W badaniu BE ACTIVE uwzględniono małą liczebność populacji, co może wpływać na interpretację wyników badania;
- Badanie BE COMPLETE nie obejmuje chorych z wieloma chorobami współistniejącymi, natomiast wnioskodawca podkreśla, że taki dobór populacji jest charakterystyczny dla badań 3 fazy dot. ŁZS;

¹ Higgins, J., Savović, J., Page, M.J., Sterne, J. (2019). Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Dostęp z: https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view?pli=1 [21.03.2024]

- W badaniu BE OPTIMAL zauważono wyższy odsetek chorych z wielostawowym ŁZS w stosunku do postaci skąpostawowej ŁZS, co może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej. Dodatkowo z badania wykluczono chorych z ciężkimi chorobami współistniejącymi;
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych odzwierciedlających praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem komparatorów;
- Wyniki dla grupy leczonej PLC obejmują okres 12 tygodni w badaniu BE ACTIVE vs 16 tygodni w BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL. Po tym czasie w każdym z badań nastąpiła zmiana leczenia na BIM 160 mg lub dodatkowo BIM 320 mg (w BE ACTIVE). W związku z powyższym porównanie BIM vs PLC możliwe jest tylko dla okresu 12 tyg. (BE ACTIVE) i 16 tyg. w pozostałych badaniach, nie jest możliwe dla dłuższego okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie:

[Redacted content]

Komentarz analityków Agencji

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. W ramach porównania bezpośredniego uwzględniono badania z grupą kontrolną lezoną placebo (PLC), jak również w jednym z badań (BE OPTIMAL) odniesiono się do aktywnej referencji – adalimumabu (ADA). Należy podkreślić, że ww. badanie BE OPTIMAL nie zostało zaprojektowane w kierunku testowania hipotezy wyższości (*superiority*) lub nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) bimekizumabu w porównaniu z adalimumabem.

Dodatkowo, co podkreśla również wnioskodawca, populacja uwzględniona w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do proponowanego projektu programu lekowego.

Analiza NMA

Porównanie pośrednie zawsze wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. [Redacted content]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W danym opracowaniu przedstawiono kluczowe wyniki badań pierwotnych BE ACTIVE, BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL (wraz z ich kontynuacjami) porównujących BIM z PLC, wyniki dla aktywnej referencji – ADA dostępne z badania BE OPTIMAL oraz wyniki porównania pośredniego BIM z komparatorami pochodzące z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Poniżej omówiono wybrane skale i kwestionariusze wykorzystane w ww. badaniach.

Tabela 13. Zestawienie wybranych skali i kwestionariuszy uwzględnionych w analizowanych badaniach

Skala/kwestionariusz	Wyjaśnienie
ACR 20/50/70 (ang. American College of Rheumatology criteria)	Odpowiedź na leczenie oceniana jako zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego lub lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niepełnosprawności, stężenia wskaźników CRP lub OB. Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 i ACR70 świadczy o większej skuteczności leczenia.
PASI 50/75/90/100 (ang. Psoriasis Area and Severity Index)	Skala jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe. W badaniach klinicznych stosuje się wskaźnik PASI 75 oraz PASI 90, co oznacza odpowiednio 75 procentową i 90 procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu.
Minimalna aktywność choroby (MDA)	Spełnienie 5 z następujących 7 kryteriów: liczba bolesnych stawów ≤ 1 , liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 , nasilenie zmian skórnych: wskaźnik aktywności i ciężkości łuszczycy (PASI) ≤ 1 lub pokrycie powierzchni ciała (body surface area – BSA) $\leq 3\%$, ocena bólu przez chorego na wizualnej skali analogowej (visual analogue scale – VAS) $\leq 15/100$, ocena ogólna choroby przez chorego $\leq 20/100$, wynik w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia (HAQ) $\leq 0,5/3$, liczba bolesnych przyczepów ścięgniętych ≤ 1 .
Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)	Złożony wskaźnik odpowiedzi klinicznej, oceniany na podstawie liczby tkliwych lub obrzękniętych stawów (oceniane jest łącznie odpowiednio 68 i 66 stawów) oraz ocenie ogólnego stanu chorego przez pacjenta oraz lekarza w 5-stopniowej skali Likerta (niższy wynik w skali oznacza lepszy stan pacjenta). Osiągnięcie odpowiedzi klinicznej stwierdza się, gdy spełnione są co najmniej 2 z 4 poniższych warunków (w tym co najmniej 1 spośród tych oceniających liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów): obniżenie liczby tkliwych stawów o co najmniej 30%, obniżenie liczby obrzękniętych stawów o co najmniej 30%, poprawa wyniku oceny stanu chorego przez lekarza o co najmniej 1, poprawa wyniku samooceny stanu chorego o co najmniej 1. Dodatkowym warunkiem stwierdzenia odpowiedzi klinicznej jest brak pogorszenia w zakresie wszystkich wymienionych parametrów.
HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index)	Skala oceny niepełnosprawności obejmuje ocenę czynności drobnego ruchu kończyn górnych, czynności ruchowe kończyn dolnych i czynności, które dotyczą zarówno kończyn górnych, jak i dolnych. Kwestionariusz przedstawia 20 czynności, które pacjent ocenia w 4-stopniowej skali pod względem trudności jaką sprawia choremu wykonanie opisanego działania. Wskaźnik niepełnosprawności od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (bardzo poważna niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby
SF-36 (ang. the Short Form 36 Health Survey)	Kwestionariusz ten ocenia jakość życia w chorobie. Ankieta SF-36 zawiera 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, które oceniają ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia, zmęczenie/witalność, zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i ograniczenia spowodowane problemami natury fizycznej lub psychicznej. SF-36 jest miarą ogólną, w której możliwe są porównania różnych chorób. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych

BE ACTIVE

Do BE ACTIVE włączono 206 dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS spełniających założone w protokole badania kryteria. Następnie 203 chorych ukończyło 12 tyg. okres obserwacji w podwójnie zaślepionej fazie badania (2 pacjentów wycofało się z powodu AEs, 1 ze względu na niskie wartości wyjściowe eGFR) a 190 pacjentów ukończyło fazę zaślepienia dawki do 48 tyg. obserwacji. Główną grupę badanych stanowiły osoby rasy białej ze średnią wiekiem ok. 50 lat. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka ŁZS były zrównoważone we wszystkich grupach. Jednak pacjenci w grupie otrzymującej BIM 320 mg charakteryzowali się wyższą średnią liczbą tkliwych stawów, bólu i ogólną oceną aktywności choroby (PGA), a także wyższym średnim wskaźnikiem masy ciała niż pacjenci w pozostałych grupach. U większości badanych (>60%) odnotowano pokrycie powierzchni ciała zmianami łuszczykowymi (BSA) $\geq 3\%$. U ponad 50% chorych stwierdzono zapalenie przyczepów ścięgniastych, natomiast u ~70-80% zaobserwowano łuszczykę paznokci. Ok. 20% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitory TNF, ponad 60% było poddanych terapii sDMARD a więcej niż połowa badanych była leczona metotreksatem. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie.

- BE ACTIVE OLE

W ramach otwartej kontynuacji badania BE ACTIVE *open-label extension* włączono 184 dorosłych pacjentów, którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną i fazę zaślepienia dawki w badaniu referencyjnym (ok. 89% z populacji BE ACTIVE). Jednak 183 osoby otrzymały ≥ 1 dawkę BIM (1 pacjent przerwał udział w badaniu). Wyjściowa charakterystyka populacji jest zbliżona do charakterystyki wyjściowej badania referencyjnego. Retencja pacjentów w badaniu BE ACTIVE OLE obejmowała 161 ze 184 pacjentów (88%), którzy ukończyli leczenie do 152. tygodnia, tj. ok. 78% wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie na początku badania BE ACTIVE ukończyło pełne 152 tygodnie leczenia.

BE COMPLETE

Do BE COMPLETE włączono 400 chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na 1-2 inhibitory anty-TNF-alfa w leczeniu ŁZS lub łuszczycy. Do grupy otrzymującej podskórną BIM 160 mg Q4W przydzielono 267 chorych a do grupy PLC podawanego również Q4W – 133 pacjentów. Wskaźniki dyskontynuacji leczenia były znikome w obu grupach i ostatecznie 388 (97%) ukończyło badanie do 16 tyg. obserwacji. Wyjściowe dane demograficzne pacjentów i charakterystyka ŁZS były zrównoważone między grupami leczenia i reprezentatywne dla populacji z aktywnym ŁZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, głównie postaci wielostawowej. Prawie cała populacja badanych to osoby rasy białej (>60% z Europy Wschodniej) ze średnią wiekiem ok. 50 lat. Średni wynik PASI to 9,6 (SD: 8,4) a u 66% badanych odnotowano BSA $\geq 3\%$. U ok. 30-40% chorych stwierdzono zapalenie przyczepów ścięgniastych, a u ponad 60% zaobserwowano łuszczykę paznokci. Wśród 77% pacjentów odnotowano niewystarczającą odpowiedź na 1 a u 11% na 2 inhibitory TNF-alfa. Nietolerancję na ww. grupę leków zgłosiło 12% badanych. Ponad 51% (n=202) otrzymywało wcześniej csDMARD a 43% (n=170) było leczonych metotreksatem.

- BE VITAL OLE

Spośród wszystkich pacjentów randomizowanych na początku badania tj. 400, 388 ukończyło 16 tydz. a 347 (ok. 87%) ukończyło 52 tydzień obserwacji (236 pacjentów przyjmujących od początku BIM 160 mg oraz 111 pacjentów przydzielonych wcześniej do grupy PLC i otrzymujących od 16 tyg. badania BE COMPLETE bimekizumab w dawce 160 mg).

BE OPTIMAL

W badaniu BE OPTIMAL oceniono 852 chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni bDMARD. 431 pacjentów przydzielono losowo do grupy BIM 160 mg Q4W, 281 do grupy PLC Q2W, a 140 do grupy referencyjnej ADA 40 mg Q2W. Wskaźniki dyskontynuacji leczenia były znikome w obu grupach i ostatecznie 821 chorych (96%) ukończyło 16 tydz. przypisanego leczenia, a 806 (95%) badanych ukończyło 24 tydz.. Wyjściowe dane pacjentów były zrównoważone między grupami i reprezentatywne dla populacji z aktywnym ŁZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Prawie cała populacja badanych to osoby rasy białej (>61% z Europy Wschodniej) ze średnią wiekiem ok. 49 lat. Średni wynik PASI to 8,1 (SD: 6,6) a u połowy badanych odnotowano BSA $\geq 3\%$. U ok. 30% chorych stwierdzono zapalenie przyczepów ścięgniastych. Ponad 58% badanych (n=496) otrzymywało wcześniej leczenie metotreksatem.

Porównanie BIM vs PLC (wraz z wynikami długookresowymi dla BIM)

Należy podkreślić, że w uwzględnionych w analizie badaniach pierwotnych, wyniki dla populacji, w której porównywano bimekizumab (BIM) z placebo (PLC) obejmują okres 12 tygodni w badaniu BE ACTIVE oraz 16 tygodni w BE COMPLETE i BE OPTIMAL. Po tym czasie w każdym z badań nastąpiła zmiana leczenia na BIM 160 mg lub dodatkowo BIM 320 mg (w BE ACTIVE).

- Odpowiedź na leczenie ACR50

W zakresie porównania bezpośredniego BIM z PLC we wszystkich trzech włączonych przez wnioskodawcę badaniach pierwotnych, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła odpowiedź na leczenie oceniana jako zmniejszenie o co najmniej 50% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów w stosunku do wartości wyjściowych (ACR50), mierzona w 12 tyg. (BE ACTIVE) oraz 16 tyg. (BE COMPLETE i BE OPTIMAL).

Istotną klinicznie odpowiedź ACR50 odnotowano dla ok. 41-44% chorych z aktywnym ŁZS w grupie leczonej BIM (160 mg Q4W) a w grupie przyjmującej PLC odpowiedź wykazano u ok. 7-10% badanych (okres obserwacji 12 i 16 tyg.). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej BIM we wszystkich trzech RCT.

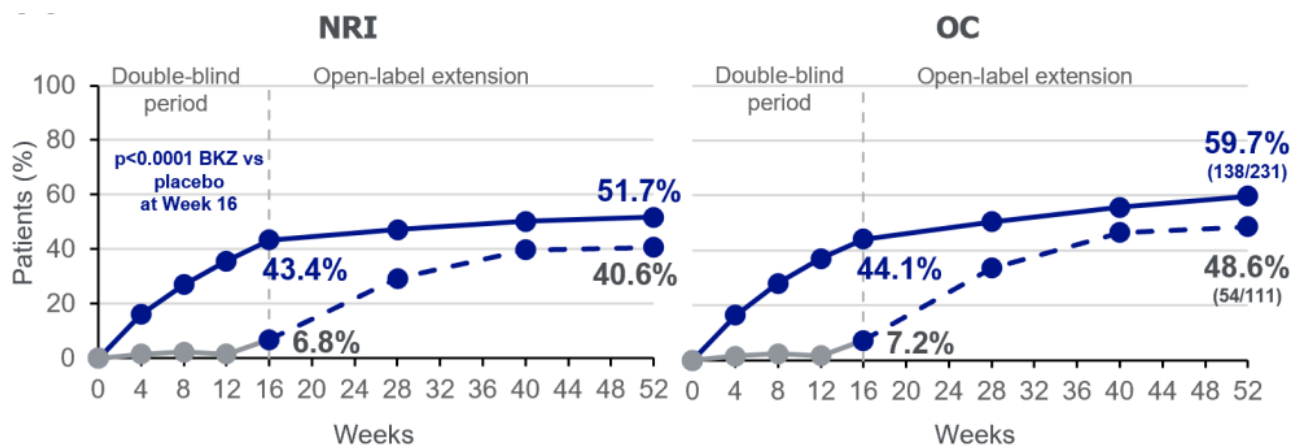
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie ACR50 w 12 i 16 tygodniu obserwacji dla porównania BIM vs PLC

Odpowiedź ACR50 (pierwszorzędowy punkt końcowy)								
Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	BIM 160 mg		PLC		BIM vs PLC		
		n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)*	RD (95% CI) **	Wartość p*
BE ACTIVE	12	17 (41)	41	3 (7)	42	8,1 (2,3; 28,7)	0,34 (0,17; 0,51)	p=0,0012
BE COMPLETE	16	116 (43)	267	9 (7)	133	11,1 (5,4; 23,0)	0,37 (0,29; 0,44)	p<0,0001
BE OPTIMAL	16	189 (44)	431	28 (10)	281	7,1 (4,6; 10,9)	0,34 (0,28; 0,40)	p<0,0001

* dane z badania źródłowego; ** oszacowania wnioskodawcy

ACR, American College of Rheumatology criteria; BIM, bimekizumab; CI, przedział ufności; OR, iloraz szans; PLC, placebo; RD, różnica ryzyka (różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej)

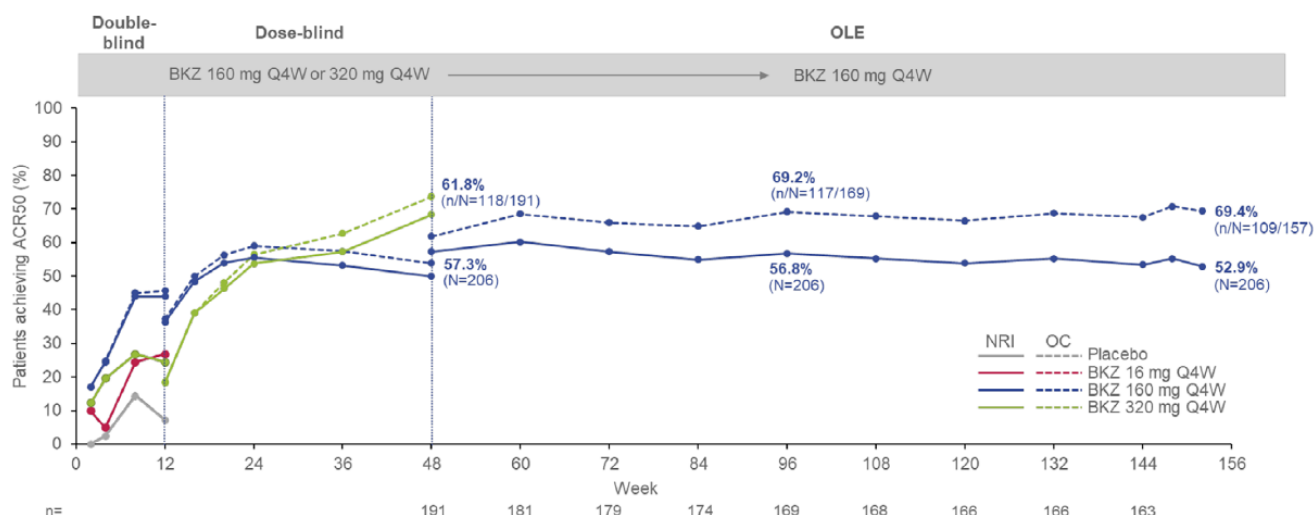
W badaniu BE ACTIVE, w kolejnych tygodniach obserwacji, tj. w 24. i w 48., wśród leczonych BIM (od początku badania i po zmianie terapii z PLC w 12 tyg. obserwacji) odnotowano wzrost częstości odpowiedzi ACR50 (do 57,3% w 48 tyg.). Podobne zależności odnotowano dla populacji leczonej BIM do 52 tyg. obserwacji w badaniu BE OPTIMAL oraz kontynuacji badania BE COMPLETE – BE VITAL OLE. W badaniu BE VITAL OLE zaobserwowano również znaczny wzrost odpowiedzi ACR50 o osób przyjmujących od 16 tyg. obserwacji BIM 160 mg (wcześniej grupa PLC) z 6,8% do 40,6% w 52 tyg. obserwacji (rysunek poniżej).



Rysunek 3. Wyniki odpowiedzi ACR50 dla BIM dla 52 tyg. okresu obserwacji w badaniu BE VITAL OLE

Wykres z publikacji źródłowej Coates 2024. BKZ, bimekizumab; NRI, ang. non-responder imputation, przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie; OC, obserwowane przypadki; OLE, otwarte badania stanowiące kontynuację wcześniej prowadzonych badań

Ponadto, w ramach otwartej kontynuacji badania BE ACTIVE OLE wykazano, że skuteczność terapii BIM utrzymuje się wykazując odpowiedź na leczenie ACR50 dla 52,9% chorych w 152 tyg. obserwacji (wykres poniżej).



Rysunek 4. Wyniki odpowiedzi ACR50 dla BIM dla 152 tyg. okresu obserwacji w badaniu BE ACTIVE OLE

Wykres z publikacji źródłowej Coates 2022. BKZ, bimekizumab; NRI, ang. non-responder imputation, przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie; OC, obserwowane przypadki; OLE, otwarte badania stanowiące kontynuację wcześniej prowadzonych badań; Q4W, co 4 tygodnie

- Drugorzędowe punkty końcowe w zakresie skuteczności klinicznej

Wśród kluczowych punktów drugorzędowych w zakresie skuteczności klinicznej dla porównania BIM vs PLC wymieniono m.in. 90% redukcję zmian po zastosowanym leczeniu – PASI90 oraz osiągnięcie minimalnej aktywności choroby – MDA.

Osiągnięto wyniki istotne statystycznie w zakresie ww. punktów końcowych dla 12 i 16 tyg. okresu obserwacji ($p < 0,0001$). Poprawa PASI90 była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej BIM vs PLC [OR = 63,0 (95%CI: 22,2; 178,9) w badaniu BE OPTIMAL], podobnie MDA osiągnął znacznie większy odsetek pacjentów otrzymujących BIM niż PLC [odpowiednio 45% vs 13%; OR = 5,4 (95%CI: 3,7; 8,1)]. Wyższe odsetki dla BIM w zakresie PASI90 i MDA były zauważalne już od 4 tygodnia obserwacji, tj. po pierwszej dawce leku (podobnie dla pozostałych punktów końcowych, jednak dla ACR70 nie odnotowano istotnych statystycznie wyników).

Szczegółowe informacje dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych (okres obserwacji 12/16 tyg.) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki porównania bezpośredniego BIM vs PLC dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych w badaniach BE ACTIVE (12 tyg.), BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL (16 tyg.), w zakresie skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie ^a	Okres obserwacji (tyg.)	BIM 160 mg		PLC		BIM vs PLC		
			n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	Wartość p
ACR20	BE ACTIVE	12	30 (73)	41	8 (19)	42	11,0 (3,9; 31,0)	0,54 (0,36; 0,72)	$p < 0,0001$
	BE COMPLETE	16	179 (67)	267	21 (16)	133	10,85 (6,38; 18,46)**	0,51 (0,43; 0,60)	bd
	BE OPTIMAL	16	268 (62)	431	67 (24)	281	5,25 (3,75; 7,35)**	0,38 (0,32; 0,45)	bd
ACR70	BE ACTIVE	12	8 (20)	41	2 (5)	42	4,1 (0,9; 17,9)	0,15 (0,01; 0,28)	$p = 0,065$
	BE COMPLETE	16	71 (27)	267	1 (1)	133	47,82 (6,56; 348,41)**	0,26 (0,20; 0,31)	bd
	BE OPTIMAL	16	105 (24)	431	12 (4)	281	7,22 (3,89; 13,40)**	0,20 (0,15; 0,25)	bd
PASI75	BE ACTIVE	12	18 (64)	28	2 (7)	28	21,6 (4,6; 101,6)	0,57 (0,37; 0,77)	$p < 0,0001$
	BE COMPLETE	16	145 (82)	176	9 (10)	88	41,06 (18,61; 90,57)**	0,72 (0,64; 0,81)	bd
	BE OPTIMAL	16	168 (77)	217	18 (13)	140	23,24 (12,90; 41,85)**	0,65 (0,57; 0,72)	bd
PASI90	BE ACTIVE	12	13 (46)	28	2 (7)	28	11,2 (2,4; 52,3)	0,39 (0,18; 0,60)	$p = 0,0020$
	BE COMPLETE	16	121 (69)	176	6 (7)	88	30,2 (12,4; 73,9)	0,62 (0,53; 0,71)	$p < 0,0001$
	BE OPTIMAL	16	133 (61)	217	4 (3)	140	63,0 (22,2; 178,9)	0,58 (0,51; 0,65)	$p < 0,0001$
MDA	BE ACTIVE	12	19 (46)	41	6 (14)	42	5,18 (1,80; 14,96)**	0,32 (0,13; 0,51)	bd

Punkt końcowy	Badanie ^a	Okres obserwacji (tyg.)	BIM 160 mg		PLC		BIM vs PLC		
			n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	Wartość p
	BE COMPLETE	16	118 (44)	267	8 (6)	133	13,1 (6,1; 28,0)	0,38 (0,31; 0,45)	p<0,0001
	BE OPTIMAL	16	194 (45)	431	37 (13)	281	5,4 (3,7; 8,1)	0,32 (0,26; 0,38)	p<0,0001

* dane z badania źródłowego, jeśli nie wskazano inaczej; ** oszacowania wnioskodawcy

bd, brak danych – nie określono

(a) W przypadku niektórych punktów końcowych autorzy badań BE COMPLETE i BE OPTIMAL odstąpili od obliczania parametru OR i p-value. Przedstawiono jedynie wartości OR oraz p-value dla wybranych, rankingowych drugorzędowych punktów końcowych. Wnioskodawca przedstawił obliczenia własne w zakresie OR i RD, natomiast podobnie jak autorzy badania odstąpił od interpretacji istotności statystycznej.

ACR, American College of Rheumatology criteria; BIM, bimekizumab; CI, przedział ufności; MDA, minimalna aktywność choroby; OR, iloraz szans; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PLC, placebo; PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria; RD, różnica ryzyka (różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej)

W perspektywie długoterminowej, zgodnie z wynikami badań kontynuacyjnych, PASI90 osiągnęło:

- 74,4% pacjentów randomizowanych do leczenia BIM i 73,9% pacjentów otrzymujących początkowo PLC a następnie BIM w 52. tyg. obserwacji (BE VITAL OLE);
- 73,7% pacjentów przyjmujących BIM 160 mg w 48 tyg. i 64,2% w 152 tyg. obserwacji (BE ACTIVE OLE).

W stosunku do 12-16 tyg. obserwacji odnotowano także wzrost odsetka chorych z osiągniętą MDA, odpowiednio 51% dla 48 tyg. i 51,5% dla 152 tyg. obserwacji (BE ACTIVE OLE), jak również ok. 47,2% dla 52 tyg. obserwacji (BE VITAL OLE).

Podsumowując, wyniki w zakresie ww. punktów końcowych poddanych przez wnioskodawcę analizie wskazują na utrzymanie wielkości efektu terapii BIM na względnie stałym, wysokim poziomie od 16 tyg. do 152 tyg. okresu obserwacji.

Szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 6 i rozdz. 10 AKL wnioskodawcy.

- Jakość życia (QoL, ang. quality of life)

Jakość życia pacjentów oceniano głównie przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI oraz kwestionariusza SF-36, który przedstawiono dla dwóch komponentów: fizycznego (PCS) oraz psychicznego (MCS).

W badaniach BE ACTIVE, BE COMPLETE i BE OPTIMAL dla porównania bezpośredniego BIM vs PLC, zmiana wyniku wg kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych wynosiła -0,4 pkt (12 tyg.) oraz -0,38 i -0,26 pkt (16 tyg.) dla grupy leczonej BIM i była większa niż w grupie kontrolnej leczonej PLC (odpowiednio -0,1, -0,07 i -0,09 pkt). Większa zmiana ujemna wyniku sygnalizuje poprawę zdolności funkcjonalnych chorych z ŁZS. Podobną zależność odnotowano w przypadku dłuższych okresów obserwacji dla leczenia BIM (do 48 tyg.). Należy podkreślić, że zmniejszenie wyniku HAQ-DI o $\geq 0,35$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej jest uważane za najmniejszą zmianę, która jest klinicznie istotna dla chorych z ŁZS. Stąd też w 16 tyg. terapii w badaniach BE COMPLETE i BE OPTIMAL odnotowano uzyskanie minimalnej różnicy istotnej klinicznie u 56,3% oraz 50,6% chorych w grupie BIM vs 21,8% i 32,1% chorych w grupie PLC. W 52 tyg. obserwacji w badaniach BE OPTIMAL i BE VITAL minimalną różnicę istotną klinicznie w kwestionariuszu HAQ-DI raportowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.6.2.

W zakresie wyników dot. SF-36 odnotowano również istotnie statystycznie większą zmianę jakości życia w przypadku pacjentów leczonych BIM niż PLC do 48 tyg. obserwacji, zarówno w zakresie PCS, jak i MCS (w szczególności istotną statystycznie zmianę odnotowano dla 16 tyg. obserwacji). Wyniki dla 52 tyg. i 152 tyg. obserwacji są porównywalne.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki w zakresie punktów dotyczących jakości życia dla porównania BIM vs PLC. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 6.6 i rozdz. 10.7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki porównania bezpośredniego BIM vs PLC w zakresie jakości życia

Punkt końcowy	Badanie ^a	Okres obserwacji (tyg.)	BIM		PLC		BIM vs PLC	
			średnia (SE)	N	średnia (SE)	N	LSMD (95% CI)*	Wartość p
Zmiana w kwestionariuszu HAQ-DI	BE ACTIVE	12	-0,4 (0,5)	41	-0,1 (0,5)	42	bd	bd
	BE COMPLETE	16	-0,38 (0,03)	267	-0,07 (0,04)	133	-0,33 (-0,42; -0,23)	p<0,0001
	BE OPTIMAL	16	-0,26 (0,02)	431	-0,09 (0,03)	281	-0,19 (-0,26;-0,13)	p<0,0001

Punkt końcowy	Badanie ^a	Okres obserwacji (tyg.)	BIM		PLC		BIM vs PLC	
			średnia (SE)	N	średnia (SE)	N	LSMD (95% CI)*	Wartość p
Zmiana w kwestionariuszu SF-36 (PCS)	BE ACTIVE	12	7,6 (8,9)	41	2,7 (8,4)	42	bd	bd
	BE COMPLETE	16	7,3 (0,5)	267	1,4 (0,7)	133	6,0 (4,4; 7,7)	p<0,0001
	BE OPTIMAL	16	6,3 (0,4)	431	2,3 (0,5)	281	4,3 (3,2; 5,4)	p<0,0001
Zmiana w kwestionariuszu SF-36 (MCS)	BE ACTIVE	12	2,5 (6,9)	41	-1,2 (7,2)	42	bd	bd
	BE COMPLETE	16	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	BE OPTIMAL	16	bd	bd	bd	bd	bd	bd

* dane z badania źródłowego, jeśli nie wskazano inaczej

bd, brak danych – nie określono

(a) W przypadku badań BE COMPLETE i BE OPTIMAL autorzy przedstawili wyniki tylko dla komponentu fizycznego PCS kwestionariusza SF-36

Porównanie BIM vs ADA

Należy podkreślić, że grupa leczona ADA 40 mg co 2 tygodnie służyła jako aktywny punkt odniesienia dla badanego porównania BIM vs PLC, natomiast badanie nie miało mocy statystycznej do porównań ADA vs BIM lub PLC. Mimo to wyniki uzyskane w ramach aktywnej referencji ADA, kontekstualizują profil korzyści i ryzyka obserwowany w przypadku leczenia BIM.

- Odpowiedź na leczenie ACR50 oraz drugorzędowe punkty końcowe

Wyniki badania BE OPTIMAL dla 16 tyg. i 24 tyg. obserwacji wskazują wyższy o ok. 2 punkty procentowe odsetek osób z uzyskaną odpowiedzią ACR50 w grupie leczonej ADA 40 mg Q2W w stosunku do grupy przyjmującej BIM 160 mg Q4W. Dla okresu obserwacji 52 tyg. odsetki te były wyższe dla grupy leczonej BIM w porównaniu do aktywnej referencji ADA (odpowiednio 55% vs 50%). W zakresie skumulowanej odpowiedzi ACR50+PASI100 odnotowano również wyższy odsetek chorych uzyskujących daną odpowiedź w grupie BIM (47%) w porównaniu do ADA (35%) dla 52 tyg. obserwacji.

W zakresie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych wyniki w zakresie BIM i ADA były porównywalne, natomiast w przypadku wskaźników PASI75 i PASI 90 niezależnie od okresu obserwacji odnotowano wyższą redukcję zmian po zastosowanym leczeniu w grupie BIM niż w grupie leczonej ADA. Należy mieć jednak na uwadze, że grupy te różniły się znacząco liczebnością próby badawczej, co mogło mieć również wpływ na ww. wyniki badania.

Tabela 17. Wyniki w zakresie wybranych punktów końcowych z uwzględnieniem aktywnej referencji ADA w badaniu BE OPTIMAL dla 16 i 52 tyg. okresu obserwacji (McInnes 2023, Ritchlin 2023)

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tyg.)	BIM 160 mg		ADA 40 mg ^a		BIM vs ADA**		
		n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Wartość p
ACR50	16	189 (44)	431	64 (46)	140	0,93 (0,63; 1,36)	-0,02 (-0,11; 0,08)	bd
	24	196 (45)		66 (47)		0,94 (0,64; 1,37)	-0,02 (-0,11; 0,08)	bd
	52	235 (55)		70 (50)		1,20 (0,82; 1,76)	0,05 (-0,05; 0,14)	bd
ACR50+PASI100	16	60 (28)	217	11 (16)	68	1,98 (0,97; 4,03)	0,11 (0,01; 0,22)	bd
	52	102 (47)		24 (35)		1,63 (0,92; 2,86)	0,12 (-0,01; 0,25)	bd
ACR20	16	268 (62)	431	96 (69)	140	0,75 (0,50; 1,13)	-0,06 (-0,15; 0,03)	bd
	52	307 (71)		102 (73)		0,92 (0,60; 1,41)	-0,02 (-0,10; 0,07)	bd
ACR70	16	105 (24)	431	39 (28)	140	0,83 (0,54; 1,28)	-0,03 (-0,12; 0,05)	bd
	52	169 (39)		53 (38)		1,06 (0,72; 1,57)	0,01 (-0,08; 0,11)	bd
PASI75	16	168 (77)	217	45 (66)	68	1,75 (0,97; 3,18)	0,11 (-0,01; 0,24)	bd
	52	177 (82)		45 (66)		2,26 (1,23; 4,16)	0,15 (0,03; 0,28)	bd

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tyg.)	BIM 160 mg		ADA 40 mg ^a		BIM vs ADA**		
		n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Wartość p
PASI90	16	133 (61)	217	28 (41)	68	2,26 (1,30; 3,94)	0,20 (0,07; 0,33)	bd
	52	155 (71)		41 (60)		1,65 (0,93; 2,91)	0,11 (-0,02; 0,24)	bd
MDA	16	194 (45)	431	63 (45)	140	1,00 (0,68; 1,47)	0,00 (-0,09; 0,09)	bd
	52	237 (55)		74 (53)		1,09 (0,74; 1,60)	0,02 (-0,07; 0,12)	bd

** oszacowania wnioskodawcy

a) aktywna referencja w badaniu BIM vs PLC (BE OPTIMAL)

ACR, American College of Rheumatology criteria; BIM, bimekizumab; CI, przedział ufności; OR, iloraz szans; PLC, placebo; RD, różnica ryzyka (różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej)

- Jakość życia (QoL, ang. quality of life)

Podobnie jak w przypadku porównania BIM vs PLC, odniesiono się do głównie do oceny jakości życia badanych przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI oraz kwestionariusza SF-36.

Trzeba zwrócić uwagę, że zmiana wyniku wg HAQ-DI względem wartości na początku badania była porównywalna dla BIM oraz ADA w 16 i 24 tyg. obserwacji (odpowiednio -0,26 i -0,30 pkt vs -0,33 i -0,34 pkt). Poprawa funkcjonowania fizycznego zgłaszana przez pacjentów BIM utrzymywała się do 52 tyg. obserwacji, ale była wyższa dla grupy leczonej ADA (odpowiednio -0,34 vs -0,41).

W 16 tyg. terapii w badaniu BE OPTIMAL u 50,5% chorych w grupie BIM i u 54,8% chorych w grupie ADA odnotowano uzyskanie minimalnej różnicy istotnej klinicznie w kwestionariuszu HAQ-DI.

Podobną zależność odnotowano dla obu badanych grup w zakresie wyników wg kwestionariusza SF-36.

Szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 8.5 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania BIM z PLC w zakresie bezpieczeństwa

W żadnym z analizowanych badań nie odnotowano zgonów w trakcie leczenia pacjentów z aktywnym ŁZS. Dla porównania bezpośredniego BIM vs PLC odnotowano wyższy odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAEs) oraz TEAEs związanych z leczeniem w grupie BIM dla 16 tyg. okresu obserwacji (BE COMPLETE i BE OPTIMAL). W przypadku krótszego okresu obserwacji tj. 12 tyg. (BE ACTIVE) odnotowano niższy odsetek TEAEs dla grupy leczonej BIM w stosunku do PLC, tj. odpowiednio 44% vs 57% oraz niższy odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu TEAEs (2% vs 5%). Ciężkie TEAEs występowały częściej w grupie BIM w trakcie 16 tyg. obserwacji i oscyływały w granicach 2% badanej populacji (głównie zapalenie oskrzeli lub płuc w wyniku COVID-19, uraz stawów, niedrożność jelit czy toksyczna encefalopatia).

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa BIM vs PLC w badaniach BE ACTIVE, BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	BIM 160 mg		PLC		BIM vs PLC		
			n (%)	N	n (%)	N	OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	Wartość p
TEAEs	BE ACTIVE	12	19 (44)	43 ^a	24 (57)	42	bd	bd	bd
	BE COMPLETE	16	108 (40)	267	44 (33)	132 ^b	bd	bd	bd
	BE OPTIMAL	16	258 (60)	431	139 (49)	281	bd	bd	bd
Przerwanie leczenia z powodu TEAEs	BE ACTIVE	12	1 (2)	43 ^a	2 (5)	42	0,48 (0,04; 5,46)	-0,02 (-0,10; 0,05)	bd
	BE COMPLETE	16	2 (1) ^c	267	0	132 ^b	4,47 (0,23; 85,40)	0,01 (-0,01; 0,02)	bd
	BE OPTIMAL	16	8 (2)	431	3 (1)	281	1,75 (0,46; 6,66)	0,01 (-0,01; 0,03)	bd
TEAEs związane z leczeniem	BE ACTIVE	12	6 (14)	43 ^a	4 (10)	42	1,54 (0,40; 5,91)	0,04 (-0,09; 0,18)	bd
	BE COMPLETE	16	35 (13)	267	4 (3)	132 ^b	4,83 (1,68; 13,89)	0,10 (0,05; 0,15)	bd
	BE OPTIMAL	16	101 (23)	431	35 (12)	281	2,15 (1,42; 3,27)	0,11 (0,05; 0,17)	bd
Ciężkie TEAEs	BE ACTIVE	12	1 (2,3)	43 ^a	1 (2,4)	42	0,98 (0,06; 16,13)	-0,00 (-0,07; 0,06)	bd
	BE COMPLETE	16	5 (2) ^d	267	0	132 ^b	4,52 (0,70; 29,43)	0,02 (-0,00; 0,04)	bd
	BE OPTIMAL	16	7 (2)	431	3 (1)	281	1,53 (0,39; 5,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	bd

** oszacowania wnioskodawcy

a) Dwóch pacjentów w grupie otrzymującej BIM w dawce 16 mg otrzymało BIM w dawce 160 mg; dlatego też pacjentów tych zalicza się do grupy otrzymującej 160 mg.

b) Jeden pacjent został losowo przydzielony do grupy PLC, ale nie otrzymał żadnej dawki, więc nie został włączony do oceny bezpieczeństwa.

c) Jeden przypadek zapalenia jamy ustnej i jeden przypadek kandydozy jamy ustnej.

d) Ciężkie TEAEs w okresie podwójnie ślepej próby w grupie BIM obejmowały: 1 przypadek niedrożności jelit, 1 zapalenia oskrzeli, 1 przypadek zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19, 1 przypadek urazu stawów i 1 toksycznej encefalopatii.

AEs, zdarzenia niepożądane; BIM, bimekizumab; CI, przedział ufności; OR, iloraz szans; PLC, placebo; RD, różnica ryzyka (różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej); TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W badaniu BE ACTIVE dla 12 tyg. okresu obserwacji wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (tj. TEAEs szczególnie ważnych z punktu widzenia badania zgłoszonych przez co najmniej 2 pacjentów w co najmniej jednej grupie) w grupie BIM vs PLC wskazywano głównie: zdarzenia wątrobowe (12% vs 2%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (5% vs 0% dla 12 tyg. okresu obserwacji).

Natomiast wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAEs \geq 2% dla grupy BIM wg BE COMPLETE oraz TEAEs \geq 3% wg BE OPTIMAL; dla 16 tyg. okresu obserwacji) obserwowano:

- zapalenie nosogardzieli;
- kandydozę jamy ustnej;
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

W trakcie 16 tyg. obserwacji odnotowano jeden przypadek raka podstawnokomórkowego w grupie PLC. W żadnej z grup nie zgłoszono przypadków poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zapalenia błony naczyniowej oka, choroby zapalnej jelit czy myśli i zachowań samobójczych. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Wyniki porównania BIM z ADA w zakresie bezpieczeństwa

Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki dla aktywnej referencji, tj. adalimumabu (ADA) dostępnych z badania BE OPTIMAL. Grupa leczonych ADA 40 mg co 2 tyg. służyła jako dodatkowe ramię w ww. badaniu celem zweryfikowania profilu bezpieczeństwa BIM względem najpowszechniej stosowanego leku biologicznego.

Do 16. tygodnia obserwacji u 59% pacjentów otrzymujących ADA wystąpił co najmniej jeden TEAE (vs 60% w grupie BIM). Ciężkie TEAEs zarejestrowano u ok. 2% chorych w grupie BIM i u ponad 1% w obu grupach PLC i ADA. Natomiast TEAEs o ciężkim stopniu nasilenia były częstsze w grupie ADA i wystąpiły u ponad 2% chorych (vs ok. 1% w grupie BIM). Przerwanie leczenia z powodu TEAE odnotowano u ponad 2% pacjentów w grupie ADA, niecałych 2% chorych w grupie BIM i ponad 1% chorych w grupie PLC.

Wśród TEAEs w grupie ADA w stosunku do BIM częściej zgłaszano rumień w miejscu wstrzyknięcia (3% vs <1%) oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (5% vs 1%).

Długookresowe wyniki bezpieczeństwa BIM

Zgodnie z wynikami otwartego badania kontynuacyjnego BE ACTIVE OLE, w okresie obserwacji 0-152 tyg. nie odnotowano żadnych zgonów spowodowanych wdrażanym leczeniem. Z kolei wyniki badania BE OPTIMAL dla 52 tyg. okresu obserwacji wskazują, że wystąpił jeden zgon, jednak nie miał on związku z leczeniem BIM (śmiertelny wypadek motocyklowy pacjenta). Podobnie w otwartym badaniu kontynuacyjnym BE VITAL OLE zaraportowano jeden zgon w okresie 16-52 tyg. obserwacji, natomiast dokładna przyczyna nie została ustalona i stwierdzono brak związku z terapią (mężczyzna lat 54 z niedomykalnością aorty).

W ww. badaniach odnotowano TEAEs związane z leczeniem u poniżej 34,2% badanych. Większość TEAEs miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie odnotowano związku pomiędzy dawką BIM a częstością występowania lub ciężkością TEAEs. Częstość ciężkich TEAEs nie przekraczała 10%. Leczenie BIM z powodu TEAEs przerywało ok. 3-5% badanych. Szczegółowe liczebności przedstawiono w tabeli poniżej.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym BE ACTIVE OLE, wśród najczęściej zgłaszanych TEAEs ($\geq 5\%$) w ciągu 3-letniego okresu obserwacji zgłaszano głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli oraz kandydozę jamy ustnej. Zdarzenia te były zgodne z poprzednimi 48-tygodniowymi danymi z fazy podwójnie zaślepionej (BIM vs PLC) oraz dawki zaślepionej. Wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zgłaszano najczęściej zakażenia grzybicze (u ok. 21% badanych), neutropenię (ok. 4%), zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej ($< 2\%$) czy aminotransferazy asparaginowej ($< 2\%$), zapalną chorobę jelit ($< 2\%$) oraz po jednym przypadku mikroskopowego zapalenia jelita grubego i depresji ($< 1\%$).

W badaniu BE OPTIMAL dla 52 tyg. okresu obserwacji, podobnie jak w przypadku BE ACTIVE OLE, do najczęstszych TEAEs należały zapalenie nosogardzieli i zakażenie górnych dróg oddechowych. Oprócz ww. wskazywano również zakażenia dróg moczowych, bóle głowy i kandydozę jamy ustnej ($> 6,5\%$ badanych). Wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zgłaszano najczęściej zakażenia grzybicze (ok. 12%), zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej ($> 2\%$) czy aminotransferazy asparaginowej ($> 3\%$), neutropenię ($< 2\%$), poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, $< 1\%$).

W otwartym badaniu kontynuacyjnym BE VITAL OLE, ogólny profil bezpieczeństwa BIM był zgodny z profilem obserwowanym we wcześniejszych badaniach, włączając częstość występowania zakażeń Candida. Do najczęstszych TEAEs zgłaszanych do 52. tyg. u pacjentów leczonych BIM należały: zakażenia SARS-CoV-2 (ponad 7%), kandydoza jamy ustnej (ponad 6%), zapalenie nosogardzieli (ok. 6%) oraz zakażenie dróg moczowych (ok. 6%). Wszystkie infekcje grzybicze miały charakter łagodny lub umiarkowany. Nie zgłoszono żadnych przypadków aktywnej gruźlicy, zapalenia błony naczyniowej oka, stwierdzonego IBD ani stwierdzonych myśli i zachowań samobójczych.

Tabela 19. Długofalowy profil bezpieczeństwa BIM w badaniach BE OPTIMAL (Ritchlin 2023), BE ACTIVE OLE (Coates 2022) oraz BE VITAL OLE (Coates 2024)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N
TEAEs	BE OPTIMAL	0-52	555 (79)	702 ^a
	BE VITAL OLE*	0-52	243 (63)	388 ^b
	BE ACTIVE OLE	48-152	92 (83)	111
Przerwanie leczenia/wycofanie udziału w badaniu z powodu TEAEs	BE OPTIMAL	0-52	21 (3)	702 ^a
	BE VITAL OLE*	0-52	16 (4)	388 ^b

[Redacted text block]

22

[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 text block]

23

[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 text block]

Gossec 2024

Metodyka:

Przegląd systematyczny (MEDLINE, Embase, EconLit. oraz Cochrane, data odcięcia: 22.10.2022) dotyczący oceny produktywności w pracy i aktywności w czasie wolnym u chorych z ŁZS leczonych b/tsDMARDs. Przeanalizowano 12 badań (10 RCT i 2 obserwacyjne) oceniających chorych leczonych ADA, BIM, GUS, IKS, RIS, SEK, UPA.

Wyniki:

Wśród 3741 zatrudnionych chorych ogólne średnie wyjściowe wyniki wynosiły odpowiednio 11,4%, 38,7%, 42,7% i 48,9% w odniesieniu do absencji, prezenteizmu, całkowitego upośledzenia produktywności pracy i upośledzenia aktywności zawodowej. Szacunkowa średnia bezwzględna poprawa (95% CI) do 24. tygodnia wyniosła 2,4 punktu procentowego (%p) (0,6; 4,1), 17,8%p (16,2;19,3), 17,6%p (15,9;19,4) i 19,3%p (odpowiednio 17,6, 21,0), co doprowadziło do średniej względnej poprawy całkowitej wydajności pracy o 41%. Po 24 tygodniach leczenia b/tsDMARD zaobserwowano znaczną poprawę w różnych domenach WPAI, zwłaszcza w zakresie prezenteizmu, zwiększenia całkowitej produktywności w pracy i zmniejszenia stopnia upośledzenia aktywności.

Mease 2024a (NMA)

Mease 2024a jest metaanalizą, której wyniki są spójne do wyników NMA przedstawionej w AKL wnioskodawcy i opisanej w niniejszej AWA w rozdz. 4.2.1.3. W omawianym dokumencie przedstawiono wybrane wyniki metaanalizy oraz przedstawiono ranking SUCRA dla poszczególnych terapii w zakresie poszczególnych punktów końcowych.

Metodyka:

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury (bazy Medline, Embase, CENTRAL) z datą odcięcia 01.01.2023 r. wraz z metaanalizą sieciową metodą Bayesa. Ostatecznie włączono 41 RCTs dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii w aktywnym ŁZS w porównaniu z PLC. W ww. badaniach odnotowano wyniki dla punktów końcowych w 12., 16. lub 24. tygodniu i spełniały one kryteria włączenia do NMA w populacji nieleczonych wcześniej b/tsDMARD (n=20), populacji wcześniej leczonej iTNF (n=5), populacji mieszanej z aktywnym ŁZS wg podgrup (n=13) lub z mieszaną populacją z ŁZS bez zgłoszonych podgrup (n=3). Ocena skuteczności została przedstawiona dla populacji wcześniej nieleczonych b/tsDMARD i populacji leczonej iTNF. Analiza bezpieczeństwa terapii dotyczyła ww. populacji mieszanej.

Pacjenci uwzględnieni w NMA to głównie osoby rasy kaukaskiej z medianą wieku ok. 49 lat. Średni czas od diagnozy u pacjentów wynosił 7,6 roku, a średni wynik PASI to 8,7. Średnio ponad 72% stosowało jednocześnie NLPZ, blisko 54% było leczonych metotreksatem a niecałe 17% otrzymywało steroidy.

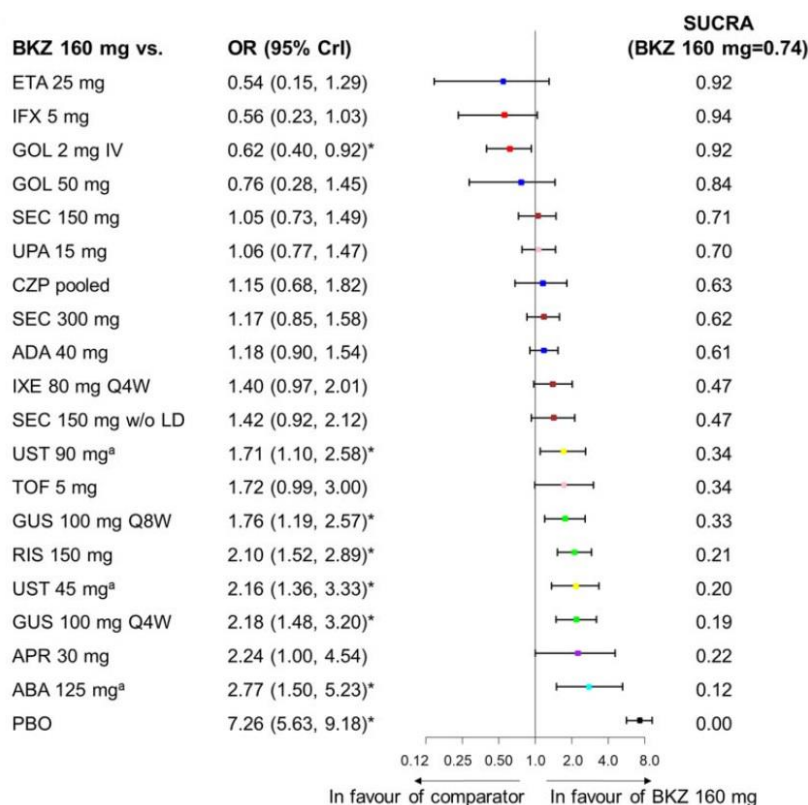
Wyniki:

Analizowane sieci w zakresie punktu końcowego odpowiedzi ACR50 były większe, zarówno pod względem liczby badań, jak i włączonych pacjentów, niż sieci dot. PASI. Podobnie we wszystkich analizowanych wynikach, sieci pacjentów nieleczonych wcześniej b/tsDMARD były większe niż pacjentów wcześniej leczonych iTNF. Placebo zastosowano jako wspólny komparator we wszystkich sieciach, natomiast kilka badań obejmowało więcej niż dwa ramiona (OPAL-Broaden, Select-PsA-1, SPIRITP1 i BE OPTIMAL), w których stosowano ADA jako ramię referencyjne w leczeniu pacjentów nieleczonych wcześniej b/tsDMARD. W ramach porównania pośredniego BIM 160 mg z pozostałymi terapiami uwzględniono badania BE ACTIVE oraz BE OPTIMAL dla wcześniej nieleczonych b/tsDMARD oraz BE ACTIVE i BE COMPLETE dla pacjentów leczonych wcześniej iTNF.

Odpowiedź na leczenie ACR50 (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach)

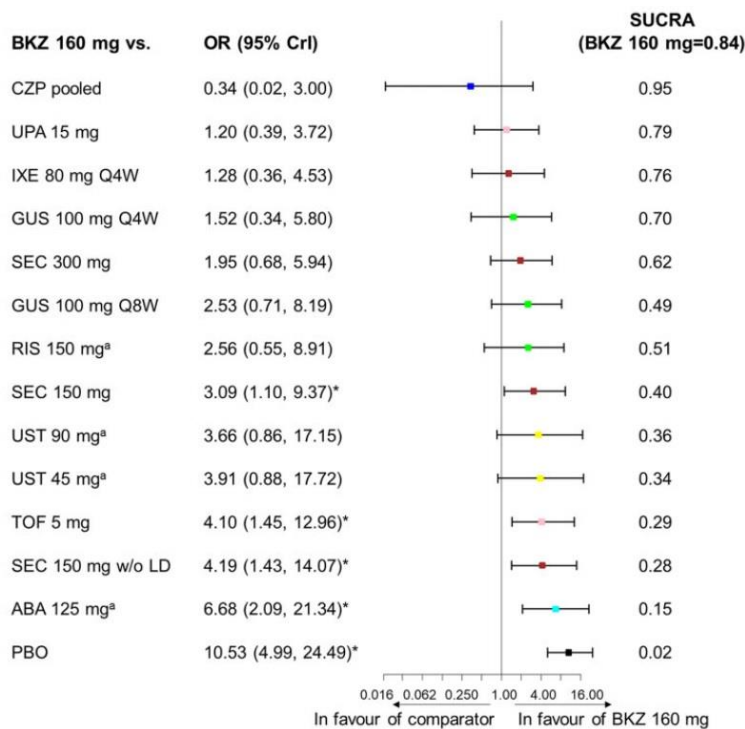
W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej b/tsDMARDs, w przypadku odpowiedzi ACR50 (w 16 tyg. obserwacji), BIM 160 mg Q4W (SUCRA: 0,74) był lepszy niż PLC, abatacept 125 mg, GUS 100 mg Q4W, ustekinumab 45 mg, RIS 150 mg, GUS 100 mg co 8 tygodni i ustekinumab 90 mg, oraz gorszy niż golimumab 2 mg dożylnie i porównywalny z pozostałymi terapiami uwzględnionymi w sieci (rysunek poniżej). W populacji pacjentów leczonych wcześniej iTNF, odpowiedzi ACR50 dla BIM 160 mg Q4W (SUCRA: 0,84) były lepsze niż dla PLC, abataceptu 125 mg, sekukinumabu 150 mg bez dawki nasycającej, tofacytynibu 5 mg i sekukinumabu 150 mg, oraz porównywalne z pozostałymi terapiami w sieci (rysunek poniżej).

Terapia BIM zajęła również wysokie miejsce pod względem skuteczności w odniesieniu do innych punktów końcowych, jak PASI i MDA. zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej b/tsDMARD, jak i pacjentów wcześniej leczonych TNF, a także wykazywał bezpieczeństwo porównywalne z innymi terapiami. Sieć w zakresie ciężkich AEs dla populacji mieszanej obejmowała 23 terapie, natomiast terapia BIM 160 mg Q4W wykazała podobny profil bezpieczeństwa jak w przypadku innych leków b/tsDMARD.



Rysunek 5. Wyniki NMA Mease 2024a: odpowiedź ACR50 w 16. tyg. u pacjentów nieleczonych wcześniej b/tsDMARD

Wykres z publikacji źródłowej Mease 2024a. * 95% CrI nie obejmuje 1, dlatego rozważa się, że BIM 160 mg Q4W jest lepszy lub gorszy, w zależności od wyznaczonego kierunku działania na wykresie forest plot; a) Wykorzystano dane z 24. tyg. obserwacji, ponieważ dane z 16. tygodnia nie były dostępne.



Rysunek 6. Wyniki NMA Mease 2024a: odpowiedź ACR50 w 16. tyg. u pacjentów leczonych wcześniej iTNF

Wykres z publikacji źródłowej Mease 2024a. * 95% CrI nie obejmuje 1, dlatego rozważa się, że BIM 160 mg Q4W jest lepszy lub gorszy, w zależności od wyznaczonego kierunku działania na wykresie forest plot; a) Wykorzystano dane z 24. tyg. obserwacji, ponieważ dane z 16. tygodnia nie były dostępne.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Stosowanie BIM może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej. Dlatego też nie wolno rozpoczynać leczenia BIM u osób z czynnymi zakażeniami lub należy zachować ostrożność przy rozważaniu leczenia BIM w przewlekłych/nawracających zakażeniach.

Nie zaleca się stosowania BIM u pacjentów z:

- nieswoistym zapaleniem jelit,
- czynną gruźlicą,
- w okresie ciąży.

Pacjentom leczonym BIM nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane u pacjentów z ŁZS otrzymujących BIM to zapalenie górnych dróg oddechowych (14,6%) i kandydoza jamy ustnej (2,3%).

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych wymieniono w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 25. Działania niepożądane wg ChPL Bimzelx (bimekizumab)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze, zakażenia ucha, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie mieszków włosowych	Często
	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku), zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, trądzik	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^a , zmęczenie	Często

a) w tym: rumień, reakcja, obrzęk, ból, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Odsetki zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z ŁZS były podobne do wartości obserwowanych w przypadku łuszczycy plackowatej (gdzie obserwowano przy innym schemacie dawkowania, tj. BIM 320 mg, zakażenia u 36% chorych przez 16 tyg. vs 22,5% chorych przyjmujących PLC, a poważne zakażenia występowały u 0,3% leczonych BIM vs 0% z PLC). Wyjątek stanowiły kandydozy jamy ustnej i części ustnej gardła u pacjentów leczonych BIM, które były niższe dla ŁZS i wynosiły odpowiednio 2,3% w grupie BIM vs 0% w grupie PLC.

Neutropenia

Częstość występowania neutropenii w badaniach klinicznych ŁZS była podobna do obserwowanej w badaniach łuszczycy plackowatej (ok. 1%). Większość przypadków miała charakter przejściowy i nie wymagała przerwania leczenia. Neutropenii nie towarzyszyły żadne ciężkie zakażenia.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania IL-17i obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

Immunogenność

U ok. 31% pacjentów z ŁZS leczonych BIM 160 mg Q4W do 16 tygodni obserwacji obecne były przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów z przeciwciałami przeciwko lekowi ok. 33% (10% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące. Do 52. tygodnia ok. 47% pacjentów z ŁZS wcześniej nieleczonych bDMARD w grupie BIM 160 mg (BE OPTIMAL) miało przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów z przeciwciałami przeciwko lekowi ok. 38% (18% wszystkich pacjentów w badaniu BE OPTIMAL leczonych BIM) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

Pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat

Ekspozycja pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczona. W badaniach klinicznych III fazy w ŁZS, w okresie kontrolowanym placebo, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 7% pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 1,6% pacjentów w wieku < 65 lat, a zapalenie skóry i wyprysk u 1,2% pacjentów wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 2% pacjentów w wieku < 65 lat.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Bimzelx przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA.

Zgodnie z danymi EMA, Bimzelx podlega dodatkowemu monitorowaniu. Produkt leczniczy oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta – celem wspierania raportowania podejrzanych reakcji niepożądanych po zastosowaniu leków, dla których baza dowodów z badań klinicznych została oceniona jako mniej obszerna.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii bimekizumabem (stan na 20.03.2024). Dotychczas zgłoszono 1 030 działań niepożądanych. Blisko 96% zgłoszeń dotyczyło populacji europejskiej. Większość zgłoszeń odnotowano u kobiet (51%), nieco mniej u mężczyzn (45%) a u ok. 4% przypadków płeć była nieznana. Najwięcej zgłoszeń zareportowano w 2023 r. (56%), natomiast do marca 2024 zgłoszono blisko 18% działań niepożądanych. Ok. 9% zgłoszeń dotyczyło populacji powyżej 65 r.ż., większość dotyczyła jednak grupy w 18-64 r.ż. (ok. 57%) a u blisko 35% wiek był nieznany.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zgodnie z WHO należały kandydoza jamy ustnej, łuszczycy czy ból w miejscu podania leku. Wybrane, najczęściej występujące działania niepożądane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Bimzelx wg WHO

Działanie niepożądane leku*	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	509 (26%)
Kandydoza jamy ustnej	213
Zakażenia <i>Candida</i>	46
COVID-19	22
Zapalenie nosogardzieli	22
Zaburzenia żołądka i jelit	162 (8%)
Biegunka	29
Nudności	22
Dysfagia	17
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	260 (13%)

Działanie niepożądane leku*	Całkowita liczba działań niepożądanych
Łuszczyca	73
Wyprysk	44
Świąd	42
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	154 (8%)
Zastosowanie off-label	53
Nieprawidłowe dawkowanie	23
Pominięcie dawki	17
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	306 (15%)
Ból w miejscu ukłucia	69
Zmęczenie	41
Nieskuteczność leku	37

*najczęściej raportowane działania niepożądane

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 20.03.2024

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Bimzelx (bimekizumabu, BIM) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Stosowanie BIM porównano w analizie minimalizacji kosztów z lekami dostępnymi w programie lekowym leczenia ŁZS, tj.: adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF), iksekizumabem (IKS), sekukinumabem (SEK), tofacytynibem (TOF), upadacytynibem (UPA), guselkumabem (GUS) oraz ryzankizumabem (RYZ). Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (ok. 50-letni). Schemat modelu Markowa wnioskodawcy zaprezentowano na rysunku poniżej.



Rysunek 7. Struktura modelu wnioskodawcy w zależności od linii leczenia

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono koszty leków i ich podania. Pozostałe koszty uznano za nieróżniące.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy [zł]

Kategoria	BIM	SEK	TOF	ADA
Całkowity koszt różniący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria	UPA	GUS	RYZ	IKS
Całkowity koszt różniący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria	ETA	INF	GOL	CER
Całkowity koszt różniący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty BIM bez uwzględnienia RSS są [redacted] w zależności od porównania. Po uwzględnieniu zaproponowanego RSS różnica kosztów wynosi [redacted]

Z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz nieprawidłową strukturę i założenia modelu, analiza wnioskodawcy nie odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu, a jej wyniki nie mogą być wykorzystane do oceny wnioskowanej technologii.

Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio wyższości BIM nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Najtańszym komparatorem jest zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy adalimumab. Cena zbytu netto ocenianego opakowania leku Bimzelx spełniająca wymagania ww. artykułu została oszacowana przez wnioskodawcę na [REDACTED]

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dot. art. 13. Porównano roczny koszt terapii względem adalimumabu, uwzględniając wyłącznie koszty substancji czynnej. Wykorzystano ceny leków wg bazy SWIAD NFZ za pierwsze półrocze 2023 roku (koszt ADA 1 mg 3,97 zł). Oszacowano cenę leku Bimzelx spełniająca wymagania ww. artykułu została oszacowana na [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, w której oceniał wpływ zmiany założeń dot. m.in. kosztów, wieku czy masy ciała pacjentów. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne. Należy jednak zwrócić uwagę na nieprawidłową technikę i założenia modelu wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. 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	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, mimo dowodów wskazujących na różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (ok. 50-letni), jednak niewłaściwa technika analityczna
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Analiza minimalizacji kosztów
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Analiza minimalizacji kosztów
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Analiza minimalizacji kosztów
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Komparatory przyjęte prawidłowo. Technika analityczna, założenia oraz struktura modelu nieprawidłowe.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r. analizę minimalizacji kosztów można przedstawić „[w] przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”. Z uwagi na różnice wykazane w ramach analizy klinicznej przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest nieprawidłowe.

Wnioskodawca ograniczył możliwość leczenia pacjentów z ŁZS do [REDACTED], co jest niezgodne z treścią obowiązującego programu lekowego. Dodatkowo koszty leczenia w drugiej linii przyjęto arbitralnie, również niezgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego.

Z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz nieprawidłową strukturę i założenia modelu, analiza wnioskodawcy nie odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu, a jej wyniki nie mogą być wykorzystane do oceny wnioskowanej technologii.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano błędów w oszacowaniach wnioskodawcy, jednak należy mieć na uwadze ograniczenie dot. techniki analitycznej wskazane wcześniej.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Wnioskodawca nie odnalazł badań długookresowych pozwalających na ocenę walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca odnalazł dwie inne analizy ekonomiczne oceniające wnioskowaną technologię. W analizie użyteczności kosztów Sigurdardottir 2023 odnotowano znaczące różnice w wynikach zdrowotnych porównywanych technologii, w tym zarówno na korzyść, jak i niekorzyść ocenianej technologii (BIM był zarówno dominujący, jak i zdominowany, w zależności od komparatora). W drugiej odnalezionej analizie NICE 2023 porównano się jedynie z iksekizumabem w ramach analizy minimalizacji kosztów.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz nieprawidłową strukturę i założenia modelu, analiza wnioskodawcy nie odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu, a jej wyniki nie mogą być wykorzystane do oceny wnioskowanej technologii.

Analitycy Agencji nie wykonali obliczeń własnych, ponieważ wiązałyby się to z koniecznością budowy modelu użyteczności-kosztów, co wykracza poza zakres analizy weryfikacyjnej. Dostarczenie analiz odpowiadających rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu jest obowiązkiem wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bimekizumabu (Bimzelx , BIM) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym począwszy od lipca 2024 roku, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Analizę wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie podstawowej, punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji docelowej były dane pozyskane ze Statystyk NFZ oraz Sprawozdań NFZ. Na podstawie danych ze Statystyk NFZ za lata 2017 – 2022 wyznaczono liczby chorych leczonych w PL B.35 w poszczególnych półroczach tego okresu. Analogiczne wartości dla roku 2023 oszacowano na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ, które dostarczają jednak jedynie informacji o liczbach chorych leczonych poszczególnymi substancjami w PL w I połowie 2023 r. Na podstawie danych z lat 2017 – 2022 oszacowano skalę przyrostu liczby chorych leczonych w programie i przeprowadzono prognozę liczby chorych leczonych w okresie od II połowy 2023 r. do II połowy 2027 r.

Udziały

W scenariuszu nowym przyjęto, że BIM jako trzeci inhibitor IL-17 refundowany w Programie lekowym B.35 osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy, w związku z tym udziały SEK i IKS zostaną obniżone o 1/3 względem tych przyjętych dla scenariusza istniejącego (analiza podstawowa). W analizie scenariuszy testowano dodatkowe warianty dotyczące przejęcia udziałów.

Koszty

Koszty terapii określono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej. Uwzględniono koszty leków i ich podania, które stanowią całkowite koszty różniące ocenianej technologii medycznej. Należy zauważyć, że koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych, niemających wpływu na wyniki analizy i nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████
Pacjenci, u których będzie stosowany BIM w scenariuszu nowym	██████████	██████████

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ/wspólnej (bez RSS)		Perspektywa NFZ/wspólnej (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Prawdopodobny	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty Bimzelx				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx spowoduje wzrost wydatków NFZ o ■ zł w wariantcie bez RSS (o ■ zł w wariantcie z RSS) w I roku i o ■ zł w wariantcie bez RSS (■ zł w wariantcie z RSS) w II roku analizy. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Bimzelx wynosi ■ zł w wariantcie bez RSS (■ zł w wariantcie z RSS) w I roku i ■ zł w wariantcie bez RSS (■ zł w wariantcie z RSS) w II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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	Oszacowania liczebność populacji przeprowadzono wyłącznie posługując się danymi NFZ dla programu B.35 Brak informacji na temat możliwości przejęcia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
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	Przyjęte komparatory są spójne we wszystkich analizach wnioskodawcy
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	We wniosku refundacyjnym zadeklarowano wielkość rocznych dostaw Bimzelx wynoszącą [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji. W analizie liczbę opakowań w wariantach maksymalnym oszacowano na [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Oszacowanie liczebności populacji wnioskodawcy przeprowadził na podstawie danych ze Statystyk NFZ z lat 2017 – 2022 oraz Sprawozdań NFZ dla I połowy 2023 roku. Przedstawione dane zostały przez analityków Agencji zweryfikowane i zestawione z liczbą pacjentów o unikalnych numerach PESEL leczonych w ramach programu lekowego B.35, u których sprawozdano w bazie SWIAD (NFZ) świadczenia. Wyniki okazały się spójne. Populację docelową wnioskodawcy oszacował na poziomie [REDAKTOWANO] w I roku i [REDAKTOWANO] w II roku refundacji. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny/maksymalny. [REDAKTOWANO]

W udziałach rynkowych założono, że BIM jako trzeci inhibitor IL-17 refundowany w Programie lekowym B.35 osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy. W analizie scenariuszy natomiast przyjęto, że BIM jako 12 lek refundowany w PL osiągnie 1/12 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie lekowym, jako 7 lek nowej generacji (inhibitorów IL-17, IL-23 oraz JAK) osiągnie 1/7 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia oraz jako 5 inhibitor interleukiny osiągnie 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy (inhibitorów IL-17 oraz IL-23).

Podejście przyjęte przez wnioskodawcę, dotyczące przejęcia przez BIM udziału rynkowego pozostałych inhibitorów IL-17 (SEK i IKS) wydaje się być prawidłowe. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] (patrz poniżej, rozdz. 6.3.2 Wyniki analizy wrażliwości).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, kluczowy wpływ na zmianę wysokości wydatków ma procentowy rozkład udziałów rynkowych. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Pozostałe, alternatywne parametry przyjęte w analizie wrażliwości nie miały znaczącego wpływu na zmianę wyników wpływu na budżet płatnika.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdz. 3.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wstawiając do modelu wnioskodawcy koszty leków oszacowane na podstawie bazy SWIAD NFZ za pierwsze półrocze 2023 roku. Otrzymano pomijalnie małe różnice w kosztach inkrementalnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. Konsultanci w dz. dermatologii i wenerologii oraz reumatologii proponują, aby w ramach kryteriów kwalifikacji (punkt 3 dot. niezadowolającej odpowiedzi na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS) — w postaci osiowej ŁZS, podpunkt b zmniejszyć konieczność stosowania dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych „przez co najmniej 4 tygodnie” na „przez co najmniej 2 tygodnie”. Zapis ten wynika z aktualnych rekomendacji EULAR.
2. Warto zwrócić uwagę, że kryteria kwalifikacji w ramach projektu programu lekowego są bardziej szczegółowe i restrykcyjne w porównaniu do kryteriów uwzględnionych w analizie klinicznej badań pierwotnych.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Bimzelx (bimekizumab) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 23.03.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Bimzelx” oraz „bimekizumab”. Odnaleziono 4 publikacje, trzy dotyczyły pozytywnego stanowiska w zakresie refundacji bimekizumabu dla osób dorosłych z aktywnym ŁZS po niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na wcześniejsze leczenie DMARD / biologiczne DMARD (NICE 2023, SMC 2023, G-BA 2023). Jednak niemieckie G-BA 2023 wskazuje na brak udowodnionej korzyści w zakresie porównania BIM z ADA. Irlandzka agencja HTA sugeruje natomiast by nie uwzględniać bimekizumabu w ramach refundacji po przyjętej cenie (NCPE 2023).

Dodatkowo kanadyjska agencja CADTH prowadzi obecnie prace nad rekomendacjami w przedmiotowym wskazaniu (zakończenie prac, I poł. maja 2024 r.)².

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
NCPE 2023 (Irlandia)	Dorośli z aktywnym ŁZS	Rekomendacja negatywna NCPE w ramach szybkiego przeglądu (21.12.2023) zaleca, aby nie uwzględniać BIM w ramach refundacji po przyjętej cenie. Nie zaleca przeprowadzania pełnej analizy HTA.
NICE 2023 (UK)	Dorośli z aktywnym ŁZS, z brakiem wystarczającej odpowiedzi lub brakiem tolerancji na DMARD	Rekomendacja pozytywna NICE zaleca BIM (monoterapię lub w skojarzeniu z metotreksatem) jako opcję w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych dla których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na DMARD lub z brakiem tolerancji na DMARD. Terapię BIM zaleca się tylko wtedy, gdy pacjent otrzymał 2 klasyczne DMARD i co najmniej jeden biologiczny DMARD lub też wtedy, gdy inhibitory TNF-alfa są przeciwwskazane, ale w innym przypadku zostałyby uwzględnione (zgodnie z wytycznymi NICE dot. etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu ŁZS). BIM jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia go zgodnie z ustaleniami handlowymi. W obecnej praktyce klinicznej w danej populacji stosowane są biologiczne DMARD, tj. iksekizumab oraz sekukinumab. Dowody kliniczne wskazują, że BIM jest skuteczniejszy niż PLC. Brak porównań bezpośrednich z iksekizumabem. Jednak wyniki pośredniego porównania sugerują, że BIM jest tak samo skuteczny jak iksekizumab i prawdopodobnie ma zbliżony profil bezpieczeństwa. Porównanie kosztów sugeruje, że BIM jest tańszy niż iksekizumab. Stosując metody porównywania kosztów NICE, BIM musi kosztować mniej niż jeden komparator, co stanowi ustaloną praktykę w NHS, aby można go było zalecić jako opcję leczenia.
SMC 2023 (Szkocja)	Dorośli z aktywnym ŁZS po nieskutecznym leczeniu DMARD	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami Po złożeniu skróconego wniosku, BIM (Bimzelx) został dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS. BIM może być stosowany tylko u pacjentów z aktywnym ŁZS, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na 2 klasyczne DMARD, podawane samodzielnie lub w skojarzeniu. BIM stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie terapeutycznej inhibitorów interleukin w tym wskazaniu.

² CADTH 2024. Reimbursement Reviews: Bimekizumab. <https://www.cadth.ca/bimekizumab-0> [dostęp: 22.02.2024]

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierzonego przez szkocki NHS porozumienia Patient Access Scheme (PAS) zapewniającego o wynikach w zakresie efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, i cenie, która jest równoważna lub niższa niż dostępna technologia medyczna w danym wskazaniu.
G-BA 2023 (Niemcy)	Dorośli z aktywnym ŁZS po wcześniejszym leczeniu DMARD (brak odpowiedzi lub tolerancji)	<p>Rekomendacja pozytywna, ale brak dodatkowych korzyści</p> <p>G-BA za pośrednictwem IQWiG wskazuje na istotne porównanie terapii BIM z właściwymi komparatorami:</p> <ul style="list-style-type: none"> dla populacji dorosłych z aktywnym ŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem tolerancji na wcześniejsze leczenie DMARD: antagonistą TNF-alfa (ADA lub CERTI lub ETA lub GOL lub INF) lub inhibitorem interleukiny (IKS lub SEK lub ustekinumab), jeśli to konieczne w skojarzeniu z metotreksatem; dla populacji dorosłych z aktywnym ŁZS, z niewystarczającą odpowiedzią lub brakiem tolerancji na wcześniejsze leczenie biologicznym DMARD: zmianą na inny biologiczny lek DMARD (ADA lub CERT lub ETA lub GOL lub INF lub IKS lub SEK lub ustekinumab), jeśli to konieczne w skojarzeniu z metotreksatem. <p>W zakresie obu subpopulacji <u>nie udowodniono dodatkowych korzyści w przypadku porównania BIM z ADA.</u></p>

ADA, adalimumab; BIM, bimekizumab; CERT, certolizumab pegol; DMARD, leki modyfikujące przebieg choroby; G-BA, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; GOL, golimumab; INF, infliksymab; IKS, iksekizumab; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SEK, sekukinumab; SMC, Scottish Medicines Consortium

Komentarz Analityków:

Wnioskodawca w ramach przygotowanej APD przedstawia jedynie pozytywne rekomendacje NICE 2023 w zakresie ocenianej technologii pomimo przeszukania stron m.in. szkockiej czy niemieckiej agencji HTA. Informacje te zostały zaktualizowane przez analityków Agencji.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania leku Bimzelx w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
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	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Bimzelx (bimekizumab) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest dopuszczony do obrotu [REDACTED].

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.02.2024 r., znak PLR.4500.2286.2023.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 05.02.2024 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452, we wskazaniu: leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla bimekizumabu (BIM) w zdefiniowanej populacji docelowej są terapie obecnie stosowane w programie lekowym B.35, tj. adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), tofacytynib (TOF), upadacytynib (UPA), ryzankizumab (RIS), guselkumab (GUS).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeszukiwania baz głównych odnaleziono jedynie dowody bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię lekową z placebo (PLC) oraz aktywną referencją ADA (RCTs: BE ACTIVE, BE COMPLETE, BE OPTIMAL oraz otwarte badania kontynuacyjne: BE ACTIVE OLE i BE VITAL OLE). W związku z brakiem porównań bezpośrednich BIM z analizowanymi komparatorami (ADA, CERT, ETA, GOL, INF, IKS, SEK, TOF, UPA, RIS, GUS) [REDACTED].

W ramach porównania bezpośredniego do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- RCT BE ACTIVE (Ritchlin 2020) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM vs PLC do 12 tyg. obserwacji (faza podwójnie zaślepiena) a następnie różne schematy dawkowania do 48 tyg. (faza zaślepienia dawki) w populacji chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS, n=206);
 - wraz z jego przedłużeniem BE ACTIVE OLE (Coates 2022; n=124; wyniki dla 152 tyg. obserwacji);
- RCT BE COMPLETE (Merola 2023) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM vs PLC do 16 tyg. obserwacji w populacji chorych z ŁZS z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na 1-2 inhibitory TNF-alfa (n=400);
 - wraz z jego przedłużeniem BE VITAL OLE (Coates 2024; n=388; wyniki dla 52 tyg. obserwacji);
- RCT BE OPTIMAL (McInnes 2023, Ritchlin 2023) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM vs PLC oraz aktywną referencję ADA do 16 tyg. obserwacji w populacji chorych z ŁZS, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bDMARDs; n=852; faza podwójnie zaślepiena) a następnie analizujące BIM oraz ramię referencyjne do 52. tyg. obserwacji (faza zaślepienia aktywnego leczenia).

Porównanie bezpośrednie – skuteczność kliniczna

Wyniki porównania BIM względem PLC (dla 12 tyg. obserwacji w BE ACTIVE i 16 tyg. w BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL) wskazują na istotną statystycznie korzyść BIM w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego (uzyskanie odpowiedzi ACR50) i większości drugorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w analizowanych badaniach.

Odpowiedź na leczenie ACR50 (pierwszorzędowy punkt końcowy)

W ramach porównania BIM 160 mg Q4W vs PLC, wyższy odsetek odpowiedzi ACR50 odnotowano dla grupy leczonej BIM (ok. 41-44% vs 7-10% dla 12 i 16 tyg. obserwacji). Istotny statystycznie OR wynosił odpowiednio 8,1 (95%CI: 2,3; 28,7; p=0,0012) dla 12 tyg. w badaniu BE ACTIVE oraz 11,1 (95%CI: 5,4; 23,0; p<0,0001) w badaniu BE COMPLETE i 7,1 (95%CI: 4,6; 10,9; p<0,0001) w badaniu BE OPTIMAL dla 16 tyg. obserwacji.

Wielkość efektów zdrowotnych odnotowanych w 12. i 16. tygodniu utrzymuje się w całym okresie obserwacji do 152 tygodnia, wykazując odpowiedź na leczenie ACR50 dla 51,7% w 52 tyg. (BE VITAL OLE) oraz dla 52,9% chorych w 152 tyg. obserwacji (BE ACTIVE OLE).

W badaniu BE OPTIMAL grupa leczona ADA 40 mg Q2W służyła jako aktywny punkt odniesienia dla badanego porównania BIM vs PLC, natomiast badanie nie miało mocy statystycznej do porównań ADA vs BIM lub PLC. Mimo to zaobserwowano wyższy o ok. 2 punkty procentowe odsetek osób z ACR50 w grupie leczonej ADA dla 16 i 24 tyg. obserwacji, ale dla 52 tyg. odsetki te były wyższe w grupie BIM (55% vs 50%).

Pozostałe punkty końcowe

Kluczowe punkty drugorzędowe w zakresie skuteczności klinicznej wymieniane w analizowanych RCTs to m.in. redukcja PASI90 oraz osiągnięcie minimalnej aktywności choroby – MDA. Osiągnięto wyniki istotne statystycznie w zakresie ww. punktów końcowych dla 12 i 16 tyg. okresu obserwacji ($p < 0,0001$).

Poprawa PASI90 była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej BIM vs PLC [OR = 63,0 (95%CI: 22,2; 178,9) w badaniu BE OPTIMAL], podobnie MDA osiągnął znacznie większy odsetek pacjentów otrzymujących BIM niż PLC [odpowiednio 45% vs 13%; OR = 5,4 (95%CI: 3,7; 8,1) w BE OPTIMAL].

W przypadku porównania wyników BIM i ADA uzyskanie PASI90 było istotnie wyższe w grupie BIM (61% vs 41%) dla 16 tyg. obserwacji (BE OPTIMAL). Wyniki w zakresie MDA były porównywalne w obu terapiach. Należy mieć na uwadze, że grupy te różniły się znacząco liczebnością próby badawczej, co mogło mieć również wpływ na ww. wyniki badania.

W perspektywie długoterminowej, zgodnie z wynikami badań kontynuacyjnych, PASI90 osiągnęło 74,4% pacjentów randomizowanych do leczenia BIM w 52 tyg. obserwacji (BE VITAL OLE) oraz 64,2% w 152 tyg. obserwacji (BE ACTIVE OLE). W zakresie osiągnięcia MDA odnotowano wzrost odsetka pacjentów w grupie BIM w stosunku do 12-16 tyg. obserwacji. Około 47,2% pacjentów osiągnęło MDA w 52 tyg. obserwacji (BE VITAL OLE) i 51,5% w 152 tyg. obserwacji (BE ACTIVE OLE).

Jakość życia

Jakość życia pacjentów oceniano głównie przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI oraz kwestionariusza SF-36. Wykazano istotnie statystycznie większą poprawę zdolności funkcjonalnych pacjentów z ŁZS i zmianę jakości życia w grupie leczonej BIM vs PLC we wszystkich RCTs (największa poprawa w stosunku do wartości wyjściowych w BE COMPLETE: -0,38 vs -0,07 wg HAQ-DI dla 16 tyg. obserwacji [LSMD: -0,33, 95%CI: -0,42; -0,23; $p < 0,0001$] oraz 7,3 vs 1,4 wg SF-36 dla 16 tyg. obserwacji [LSMD: 6,0, 95%CI: 4,4; 7,7; $p < 0,0001$]). Podobne wyniki wg kwestionariusza SF-36 odnotowano w przypadku dłuższych okresów obserwacji (do 152 tyg. w BE ACTIVE OLE) dla grupy BIM.

Ponadto w zakresie wyników HAQ-DI, w 16 tyg. terapii w badaniach BE COMPLETE i BE OPTIMAL odnotowano uzyskanie minimalnej różnicy istotnej klinicznie u 56,3% oraz 50,6% chorych w grupie BIM vs 21,8% i 32,1% chorych w grupie PLC. W 52 tyg. obserwacji w badaniach BE OPTIMAL i BE VITAL minimalną różnicę istotną klinicznie w kwestionariuszu HAQ-DI raportowano u porównywalnego odsetka chorych w obu grupach.

W przypadku zestawienia wyników grupy leczonej BIM z grupą przyjmującą ADA, zmiana wyniku wg HAQ-DI względem wartości na początku badania była porównywalna w 16 i 24 tyg. obserwacji (BE OPTIMAL). U 50,5% chorych w grupie BIM i u 54,8% chorych w grupie ADA odnotowano uzyskanie minimalnej różnicy istotnej klinicznie w kwestionariuszu HAQ-DI w analizowanym 16 tyg. terapii. Poprawa funkcjonowania fizycznego zgłaszana przez pacjentów BIM utrzymywała się do 52 tyg. obserwacji, ale była wyższa dla grupy leczonej ADA (odpowiednio -0,34 vs -0,41). Podobne wyniki odnotowano dla SF-36.

Porównanie bezpośrednie – bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa BIM zgodnie z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) w ramach porównania bezpośredniego (BIM vs PLC oraz aktywna referencja ADA) i oceny długofalowej terapii wskazuje na jej korzystny wymiar.

W analizowanych przez wnioskodawcę badaniach BE ACTIVE (+ BE ACTIVE OLE), BE OPTIMAL oraz BE COMPLETE (+ BE VITAL OLE) nie odnotowano żadnych zgonów spowodowanych leczeniem BIM a związane z leczeniem zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAEs) dla grupy BIM 160 mg Q4W nie przekraczały 35% w perspektywie długofalowej (do 152 tyg. obserwacji).

Wśród najczęstszych TEAEs wymieniano głównie zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej czy zakażenia górnych dróg oddechowych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania należały zakażenia grzybicze.

Wyniki porównania pośredniego NMA

Wyniki pochodzące z opracowań wtórnych

Przedstawiono również wyniki trzech przeglądów systematycznych (He 2021, Gossec 2024), w tym jeden z NMA (Mease 2024a).

W przeglądzie He 2021 stwierdzono, że terapia IL-17 (w tym BIM) charakteryzowała się istotnie statystycznie wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie ACR50 czy PASI90, natomiast w przypadku ACR50 najwyższe RR odnotowano dla terapii iksekizumabem. Porównywalne odpowiedzi ACR20 obserwowano w przypadku SEK i BIM.

Z kolei w NMA Mease 2024a, w zakresie odpowiedzi ACR50 zaobserwowano, że BIM 160 mg Q4Q (SUCRA: 0,84) okazał się być lepszy niż PLC oraz GUS 100 mg Q4W lub Q8W oraz RIS 150 mg w populacji nieleczonej wcześniej b/tsDMARDs. Gorsze wyniki odnotowano w stosunku do GOL 2 mg. W przypadku populacji leczonych wcześniej inhibitorami TNF, BIM 160 mg Q4W okazał się być lepszy niż PLC, SEK 150 mg i TOF 5 mg. Wyniki w zakresie pozostałych terapii były porównywalne. Ponadto, terapia BIM wykazała podobny profil bezpieczeństwa co porównywane z nią pośrednio inne leki b/tsDMARDs.

Przegląd Gossec 2024 potwierdził, że po 24 tyg. leczenia b/tsDMARD (w tym BIM) zaobserwowano znaczną poprawę w różnych domenach WPAI, np. zwiększenia całkowitej produktywności w pracy i zmniejszenia stopnia upośledzenia aktywności chorych z ŁZS.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Przedstawiono najnowsze dostępne rekomendacje odnoszące się do leczenia ŁZS, tj. EULAR 2024, GRAPPA 2021, BSR 2022, ACR/NFP 2018. Polskie rekomendacje (Tłustochowicz 2016) opierają się na wytycznych EULAR 2015 i są to jedyne dostępne polskie zalecenia w leczeniu ŁZS.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność uwzględnienia współistniejących chorób oraz stanu pacjenta podczas dobierania terapii. W przypadku niepowodzenia (lub przeciwwskazań do stosowania) NLPZ lub cDMARD należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi (bDMARD). W przypadku choroby obwodowej lub zapalenia przyczepów ścięgniastych rekomenduje się głównie inhibitory TNF i IL-12/23 lub IL-17, a w chorobie związanej z dominującymi objawami osiowymi – inhibitory TNF, IL-17 oraz JAKi. W odnalezionych wytycznych nie ma informacji dotyczących stosowania bimekizumabu, natomiast ww. wytyczne wymieniają inhibitory IL-17, do których należą bimekizumab, sekukinumab, iksekizumab. Warto podkreślić, że najnowsze wytyczne EULAR 2024 wskazują, że wybór sposobu leczenia powinien odzwierciedlać objawy inne niż mięśniowo-szkieletowe związane z ŁZS; jak np. przy klinicznie istotnym zajęciu skóry w pierwszej kolejności należy rozważyć inhibitory IL-17A, IL-17A/F (do tej grupy należy bimekizumab), IL-23 lub IL-12/23.

Większość wytycznych (wydanych przed 2023 r.) wskazuje następującą kolejność stosowania terapii biologicznych: inhibitor TNF, inny inhibitor TNF (jeśli pierwszy był nieskuteczny; jeśli wystąpiły działania niepożądane lub toksyczność należy od razu zmienić lek), inne leki. Na tę kolejność mogą wpływać choroby

współistniejące, dlatego też leczenie ŁZS jest mocno zindywidualizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie BIM z pozostałymi lekami dostępnymi w ramach programu leczenia ŁZS. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty BIM bez uwzględniania RSS są [redacted] w zależności od porównania. Po uwzględnieniu zaproponowanego RSS różnica kosztów wynosi [redacted]

Z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz nieprawidłową strukturę i założenia modelu, analiza wnioskodawcy nie odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu, a jej wyniki nie mogą być wykorzystane do oceny wnioskowanej technologii.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio wyższości BIM nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Najtańszym komparatorem jest zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy adalimumab. Cena zbytu netto ocenianego opakowania leku Bimzelx spełniająca wymagania ww. artykułu została oszacowana przez wnioskodawcę na [redacted]

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dot. art. 13. Porównano roczny koszt terapii względem adalimumabu, uwzględniając wyłącznie koszty substancji czynnej. Wykorzystano ceny leków wg bazy SWIAD NFZ za pierwsze półrocze 2023 roku (koszt ADA 1 mg 3,97 zł). Oszacowano cenę leku Bimzelx spełniająca wymagania ww. artykułu została oszacowana na [redacted]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, w której oceniał wpływ zmiany założeń dot. m.in. kosztów, wieku czy masy ciała pacjentów. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne. Należy jednak zwrócić uwagę na nieprawidłową technikę i założenia modelu wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bimekizumabu (Bimzelx, BIM) w leczeniu chorych z aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym począwszy od lipca 2024 roku, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Analizę wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] zł w wariantcie bez RSS (o [redacted] zł w wariantcie z RSS) w I roku i o [redacted] zł w wariantcie bez RSS ([redacted] zł w wariantcie z RSS) w II roku analizy. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Bimzelx wynosi [redacted] zł w wariantcie bez RSS ([redacted] zł w wariantcie z RSS) w I roku i [redacted] zł w wariantcie bez RSS ([redacted] zł w wariantcie z RSS) w II roku analizy.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wstawiając do modelu wnioskodawcy koszty leków oszacowane na podstawie bazy SWIAD NFZ za pierwsze półrocze 2023 roku. Otrzymano pomijalnie małe różnice w kosztach inkrementalnych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 publikacje, trzy dotyczyły pozytywnego stanowiska w zakresie refundacji bimekizumabu dla osób dorosłych z aktywnym ŁZS po niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji na wcześniejsze leczenie DMARD / biologiczne DMARD (NICE 2023, SMC 2023, G-BA 2023). Jednak niemieckie G-BA 2023 wskazuje na brak udowodnionej korzyści w zakresie porównania BIM z ADA. Irlandzka agencja HTA sugeruje natomiast by nie uwzględniać bimekizumabu w ramach refundacji po przyjętej cenie (NCPE 2023).

Uwagi do programu lekowego

Konsultanci w dz. dermatologii i wenerologii oraz reumatologii proponują, aby w ramach kryteriów kwalifikacji (punkt 3 dot. niezadowolającej odpowiedzi na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS) — w postaci osiowej ŁZS, podpunkt b zmniejszyć konieczność stosowania dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych „przez co najmniej 4 tygodnie” na „przez co najmniej 2 tygodnie”. Zapis ten wynika z aktualnych rekomendacji EULAR.

Warto zwrócić uwagę, że kryteria kwalifikacji w ramach projektu programu lekowego są bardziej szczegółowe i restrykcyjne w przeciwieństwie do kryteriów uwzględnionych w analizie klinicznej badań pierwotnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów jest dopuszczalna wyłącznie w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną i komparatorami (patrz **§ 5 ust. 3 Rozporządzenia**). Mając na uwadze powyższe w analizie ekonomicznej należy przedstawić analizę użyteczności-kosztów (**§ 5 ust. 2 pkt 2-4 Rozporządzenia**). Przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest niewystarczające go rzetelnej oceny wnioskowanej technologii.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r. analizę minimalizacji kosztów można przedstawić „[w] przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów”. Z uwagi na różnice wykazane w ramach analizy klinicznej przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest nieprawidłowe.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- BE ACTIVE** Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Merola J.F., i in. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2020; 395: 427–40.
- Mease PJ, Asahina A, Gladman DD, Tanaka Y, Tillett W, Ink B, Assudani D, de la Loge C, Coarse J, Eells J, Gossec L. Effect of bimekizumab on symptoms and impact of disease in patients with psoriatic arthritis over 3 years: results from BE ACTIVE. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Feb 1;62(2):617-628. doi: 10.1093/rheumatology/keac353. PMID: 35789257; PMCID: PMC9891423.
- BE ACTIVE OLE** Coates L.C., McInnes I.B., Merola J.F., i in. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 74, No. 12, December 2022, pp 1959–1970.
- BE COMPLETE** Merola J.F., Landewe R., McInnes I.B., i in. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet* 2023; 401: 38–48.
- McInnes I.B., Asahina A., Coates L.C., i in. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet* 2023; 401: 25–37.
- BE OPTIMAL** Ritchlin CT, Coates LC, McInnes IB, Mease PJ, Merola JF, Tanaka Y, Asahina A, Gossec L, Gottlieb AB, Warren RB, Ink B, Bajracharya R, Shende V, Coarse J, Landewé RB. Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov;82(11):1404-1414. doi: 10.1136/ard-2023-224431. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37696588; PMCID: PMC10579478.
- Coates 2024 (BE VITAL OLE)** Coates LC, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, Asahina A, Behrens F, Gladman DD, Gossec L, Orbai AM, Gottlieb AB, Warren RB, Ink B, Bajracharya R, Shende V, Coarse J, Merola JF. Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. *RMD Open*. 2024 Feb 22;10(1):e003855. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003855. PMID: 38388171; PMCID: PMC10884206.
- Gossec 2024** Gossec L, Humphries B, Rutherford M, Taieb V, Willems D, Tillett W. Improvement in work productivity among psoriatic arthritis patients treated with biologic or targeted synthetic drugs: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2024 Feb 15;26(1):50. doi: 10.1186/s13075-024-03282-0. PMID: 38360699; PMCID: PMC10868000.
- He 2021** He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Aug;46(4):895-906. doi: 10.1111/jcpt.13416. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33768576.
- Mease 2024a** Mease PJ, Gladman DD, Merola JF, Nash P, Grieve S, Laliman-Khara V, Willems D, Taieb V, Prickett AR, Coates LC. Comparative efficacy and safety of bimekizumab in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jan 13;kead705. doi: 10.1093/rheumatology/kead705. Epub ahead of print. PMID: 38218744.
- Mease 2024b** Mease PJ, Warren RB, Nash P, Grouin JM, Lyris N, Willems D, Taieb V, Eells J, McInnes IB. Comparative Effectiveness of Bimekizumab and Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis at 52 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther*. 2024 Mar 6. doi: 10.1007/s40744-024-00652-7. Epub ahead of print. PMID: 38446397.
- Warren 2024** Warren RB, McInnes IB, Nash P, Grouin JM, Lyris N, Willems D, Taieb V, Eells J, Mease PJ. Comparative Effectiveness of Bimekizumab and Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis at 52 Weeks Assessed Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther*. 2024 Mar 15. doi: 10.1007/s40744-024-00659-0. Epub ahead of print. PMID: 38488975.

Badania włączone do NMA



Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR/NPF 2018** Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019;4(1):31-58.
- BSR 2022** Tucker L, Allen A, Chandler D, et al.. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):e255-e266. doi: 10.1093/rheumatology/keac295. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Jul 06; PMID: 35640657.
- EULAR 2024** Gossec L. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update, *Ann Rheum Dis* 2024;0:1–14. doi:10.1136/ard-2024-225531. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2024/03/18/ard-2024-225531.full.pdf> [dostęp: 22.03.2024]
- G-BA 2023** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: (...)Bimekizumab (new therapeutic indication: psoriatic arthritis, monotherapy or in combination with methotrexate) of 21 December 2023. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6350/2023-12-21_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-948_EN.pdf [dostęp: 22.03.2024]
- GRAPPA 2021** Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Dec;18(12):734. PMID: 35761070; PMCID: PMC9244095.
- NCPE 2023** National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. 2023. Bimekizumab (Bimzelx®) for psoriatic arthritis. HTA ID: 23075. <https://www.ncpe.ie/bimekizumab-bimzelx-for-psoriatic-arthritis-hta-id-23075/> [dostęp: 22.03.2024]
- NICE 2023** NICE 2023. Bimekizumab for treating active psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance. Reference number:TA916. Published: 04 October 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta916> [dostęp: 22.03.2024]
- SMC 2023** SMC 2023. SMC2605: bimekizumab (Bimzelx®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bimekizumab-bimzelx-abb-smc2605/> [dostęp 22.03.2024]
- Tłustochowicz 2016** Tłustochowicz W, Świerkot J, Stanisławska-Biernat E. Psoriatic arthritis. *Reumatologia/Rheumatology Supplements*. 2016;22-25. doi:10.5114/reum.2016.59995.

Pozostałe publikacje

- ChPL Bimzelx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimzelx> [dostęp: 26.02.2024]
- Interna Szczeklika 2023** Kucharz E., Szechiński J., Goncerz G. 2023. Łuszczycowe zapalenie stawów. Podręcznik Interna Prof. A. Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.2>. [dostęp: 26.02.2024]
- NICE 2023** NICE, Bimekizumab for treating active psoriatic arthritis [TA916], <https://www.nice.org.uk/guidance/ta916/chapter/1-Recommendations>
- OT.4231.40.2 022** Raport analityczny AOTMiT nr OT.4331.40.2022. Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7811-80-2022-zlc> [dostęp: 26.02.2024]
- Rekomendacja Prezesa AOTMiT Bimzelx 2022** Rekomendacja nr 90/2022 z dnia 13 września 2022 r. Prezesa AOTMiT ws. oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/057/REK/BP_90_2022_Bimzelx_czarna_REOPTR.pdf [dostęp 10.04.2024]
- Stanowisko RP Bimzelx 2022** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2022 z dnia 12 września 2022 roku ws. oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/057/SRP/U_36_237_12092022_s_87_Bimzelx_bimekizumabu_m_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp 10.04.2024]
- Sigurdardottir 2023** Sigurdardottir V., Engstrom A., Berling P., i.in., Cost-effectiveness analysis of bimekizumab for the treatment of active psoriatic arthritis in Sweden. *J Med Econ*. 2023 Jan-Dec;26(1):1190-1200
- Tłustochowicz 2021** Tłustochowicz M, Wierzba W, Marczak M, Tłustochowicz W, Śliwczyński A, Raciborski F, Kwiatkowska B, Brzozowska M, Jacyna A, Kisiel B. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):139-145. doi: 10.1007/s00296-020-04734-x. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33113001; PMCID: PMC7806568.

15. Załączniki

Tabela 34. Produkty lecznicze refundowane w przedmiotowym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 18.03.2024)

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Adalimumab							
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	418,57	452,06	479,17	274,75
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1674,28	1808,22	1916,72	1099,01
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	1800,00	1944,00	2060,64	1099,01
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	1800,00	1944,00	2060,64	1099,01
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	1191,49	1286,81	1364,02	1099,01
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1191,49	1286,81	1364,02	1099,01
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	1 wstrzykiwacz 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014243	599,00	646,92	685,74	549,51
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014250	960,00	1036,80	1099,01	1099,01
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 80 mg	1 wstrzykiwacz 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	05996537016087	960,00	1036,80	1099,01	1099,01
Certolizumab pegol							
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	2637,58	2848,59	3019,50	3019,50
Etanercept							
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990880881	510,00	550,80	583,85	583,85
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	1275,00	1377,00	1459,62	1459,62
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255	2550,00	2754,00	2919,24	2175,12
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2550,00	2754,00	2919,24	2175,12
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	950,00	1026,00	1087,56	1087,56
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	1900,00	2052,00	2175,12	2175,12
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strzyk.	08712371016697	1900,00	2052,00	2175,12	2175,12
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	08712371016680	1900,00	2052,00	2175,12	2175,12

Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	1900,00	2052,00	2175,12	2175,12
Golimumab							
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	2567,25	2772,63	2938,99	2938,99
Guselkumabum	Tremfya, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 amp.-strzyk.po 1 ml	05413868113006	8379,00	9049,32	9592,28	9592,28
Guselkumabum	Tremfya, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 wstrzykiwacz 1 ml	05413868116687	8340,00	9007,20	9547,63	9547,63
Infliksymb							
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	870,00	939,60	995,98	595,30
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	520,00	561,60	595,30	595,30
Infliximabum	Zessly, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	750,00	810,00	858,60	595,30
Ikekizumab							
Ikekizumabum	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml	05909991282950	8593,38	9280,85	9837,70	9837,70
Ryzankizumab							
Risankizumabum	Skyrizi, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	1 wstrzyk.po 1 ml	08054083023021	11501,00	12421,08	13166,34	13166,34
Risankizumabum	Skyrizi, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml	2 ampulko-strzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem	08054083019277	11501,00	12421,08	13166,34	13166,34
Sekukinumab							
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz./2 wstrz.	05909991203832	4093,86	4421,37	4686,65	4686,65
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg	1 wstrzykiwacz	07613421040130	4093,86	4421,37	4686,65	4686,65
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 75 mg	1 amp.-strz. 0,5 ml	07613421049416	1023,47	1105,35	1171,67	1171,66
Tofacytynib							
Tofacitinibum	Xeljanz, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05415062342800	5400,00	5832,00	6181,92	5815,58
Tofacitinibum	Xeljanz, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907636977100	2540,00	2743,20	2907,79	2907,79
Upadacytynib							
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3094,00	3341,52	3542,01	3542,01
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 30 mg	28 szt.	08054083022994	6188,00	6683,04	7084,02	7084,02
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 45 mg	28 szt.	08054083024189	9282,00	10024,56	10626,03	10626,03