



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezysie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 36/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku
w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów
(ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Rada Przejrzystości uznaje zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN 05413787222452, w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania bardziej korzystnego instrumentu dzielenia ryzyka. W związku z faktem, iż Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną, która nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w tym samym wskazaniu klinicznym w ramach programu lekowego B.35, cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wobec powyższego warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji Rady jest osiągnięcie takiego efektu RSS, w ramach którego cena zbytu netto leku osiągnie wartość progową (nie wyższą) niż

Rada Przejrzystości na podstawie przygotowanego raportu przez AOTMiT dostrzegła, że zaproponowana cena hurtowa brutto leku Bimzelx za wstrzykiwacz

Stąd Rada Przejrzystości zgłasza równocześnie uwagi do propozycji instrumentu dzielenia

ryzyka, aby zaproponowana cena hurtowa brutto została utrzymana jak w wypadku leczenia chorych z łuszczycą plackowatą.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego.

Rada wnosi o zmianę kryteriów kwalifikacji do programu pod postacią skrócenia czasu leczenia z wykorzystaniem dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych „przez co najmniej 4 tygodnie” na „przez co najmniej 2 tygodnie”. Zapis ten wynika z aktualnych rekomendacji EULAR.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.02.2024 r., Minister Zdrowia na podstawie art. 35 ust. 1 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.), przekazał wniosek nr R231024291 o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Bimzelx, Bimekizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1, ml, GTIN: 05413787222452 w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) 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.

Produkt jest dopuszczony do obrotu na podstawie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z dnia 20 sierpnia 2021 roku.

Produkt leczniczy Bimzelx nie był do tej pory przedmiotem oceny Rady Przejrzystości 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 pod warunkiem właściwego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS) zapewniającego konkurencyjność kosztową w stosunku do leków stosowanych w ciężkiej postaci choroby. Rekomendacja ta była zbieżna ze stanowiskiem Rady Przejrzystości z dn. 12 września 2022 r.

Zwrócono się także z prośbą o przekazanie opinii w powyższej sprawie do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, w których odniesiono się do zasadności objęcia refundacją wnioskowanej technologii oraz liczebności wnioskowanej populacji.

Dowody naukowe

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 ścięgniowych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby. Choroba ta występuje u 10-40% chorych na łuszczycę.

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 IL17F 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. IL17-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.

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).

Ze względu na zapisy w programie lekowym, Rada Przejrzystości wzięła pod uwagę 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 ścięgnistych – 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 wytycznych nie ma informacji dotyczących stosowania bimekizumabu, natomiast ww. wytyczne wymieniają inhibitory IL-17, do których należą bimekizumab, sekukinumab, iksekizumab. Dodatkowo, 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.

Reasumując, wszystkie 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.

Rada Przejrzystości zapoznała się z oceną wiarygodności oraz jakości metodologicznej badań BE ACTIVE, BE COMPLETE oraz BE OPTIMAL dokonaną przez Wnioskodawcę zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane (ver. 6.4). Jednak Rada Przejrzystości po zapoznaniu się z przedłożonymi do oceny wynikami zwróciła uwagę na ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej Wnioskodawcy, tj. brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. W ramach porównania bezpośredniego uwzględniono badania z grupą kontrolną leczoną 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.

W ramach porównania bimekizumabu z wybranymi komparatorami wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej (NMA), które wskazywały na istotnie statystyczną wyższą skuteczność BIM w zakresie odpowiedzi ACR50 nad GUS i RIS w populacji nieleczonych wcześniej b/tsDMARDs, natomiast w przypadku chorych stosujących wcześniej TNFi odnotowano wyższą skuteczność niż terapia TOF czy SEK. Jednak należy podkreślić, że tego rodzaju porównania są obarczone niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Badania uwzględnione we wspomnianej NMA

wnioskodawcy umożliwiają jedynie porównanie skuteczności badanych produktów lekowych do 24 tyg. okresu obserwacji.

Ponadto, Rada Przejrzystości wzięła pod rozwagę istotę, że stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej u pacjentów z ŁZS. Dlatego też nie wolno rozpoczynać leczenia bimekizumabem u osób z czynnymi zakażeniami lub należy zachować ostrożność przy rozważaniu leczenia bimekizumabem w przewlekłych/nawracających zakażeniach. Nie zaleca się stosowania bimekizumabem u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, zapaleniem błony naczyniowej oka, czynną gruźlicą oraz w okresie ciąży.

Dodatkowo Rada Przejrzystości poddała analizie wytyczne refundacyjne na podstawie odnalezionych przez AOTMiT czterech publikacji, gdzie trzy z nich dotyczą 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 bimekizumabu z adalimumabem. Irlandzka agencja HTA sugeruje natomiast by nie uwzględniać bimekizumabu w ramach refundacji po przyjętej cenie (NCPE 2023).

Problem ekonomiczny

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

Eksperti kliniczni w przedstawionej opinii wskazali, że wnioskowana technologia (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 dziedzinie dermatologii i wenerologii szacuje, że byłoby to ok. 180 pacjentów w pierwszym roku refundacji i blisko 400 chorych w drugim roku refundacji.

Ponadto, eksperci podkreślili, że refundacja bimekizumabu byłaby szczególnie istotna dla pacjentów z aktywnym ŁZS w 1. i 2. linii leczenia poza chorymi z aktywną współistniejącą nieswoistą chorobą jelit (IBD) i aktywnym/nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka. Ponadto, eksperci wskazali, 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 dziedzinie dermatologii i wenerologii dodał, że w wyniku refundacji bimekizumabu, odsetek pacjentów

objęty aktualnie refundowaną terapią sekukinumabem i iksekizumabem zmniejszy się odpowiednio o ok. 7% i ok. 2%.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównując stosowanie bimekizumabu z pozostałymi lekami dostępnymi w ramach programu leczenia ŁZS. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszty zastosowania bimekizumabu, bez uwzględniania RSS, są większe od kosztów pozostałych leków dostępnych w programie leczenia ŁZS.

Rada Przejrzystości uznała, że 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.

Najtańszym komparatorem jest zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy adalimumab. Jednak Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio wyższości bimekizumabu nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Na podstawie raportu AOTMiT, Rada Przejrzystości uznała, że cena zbytu netto ocenianego opakowania leku Bimzelx spełniająca wymagania ww. artykułu została przeszacowana przez Wnioskodawcę ze względu na nieprawidłową technikę i założenia modelu Wnioskodawcy.

Główne argumenty decyzji:

- zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo do dotychczas refundowanych leków biologicznych;
- równość podmiotów gospodarczych;
- najnowsze wytyczne EULAR 2024.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.6.2024 »Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)»« data ukończenia opracowania 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.) 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.