



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Bimzelx (bimekizumab)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych z aktywną postacią  
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)  
(ICD-10: M45)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.4.2024

Data ukończenia: 10 kwietnia 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.

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.) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACR</b>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology)
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ASAS PR</b>	międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii, częściowa remisja ASAS (ang. ASAS partial remission)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AS</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis)
<b>ASAS</b>	międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii (ang. Assessment of SpondyloArthritis International Society)
<b>ASDAS</b>	skala służąca do pomiaru aktywności choroby (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
<b>ASDAS-CII</b>	klinicznie istotna poprawa ASDAS (ang. ASDAS clinically important improvement)
<b>ASDAS-ID</b>	choroba niesktywna ASDAS (ang. ASDAS inactive disease)
<b>ASDAS-MI</b>	znaczna poprawa ASDAS (ang. ASDAS Major Improvement)
<b>ASQoL</b>	kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z ZZSK (ang. Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire)
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWTTC</b>	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
<b>axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis)
<b>BASDAI</b>	wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
<b>BASFI</b>	skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
<b>BASMI</b>	skala służąca do oceny ruchomości stawów (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
<b>BIM/ BKZ</b>	bimekizumab
<b>BSC</b>	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza konsekwencji kosztów (ang. Cost-Consequence Analysis)
<b>CER</b>	certolizumab pegol
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis)
<b>CRD</b>	ang. Centre for Reviews and Dissemination
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. cost-utility ratio)
<b>bDMARD</b>	biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs)
<b>bLMPCh</b>	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EQ-5D</b>	europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia (ang. EuroQoL-5 Dimension Questionnaire)
<b>ETA</b>	etanercept
<b>EULAR</b>	Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (ang. European League Against Rheumatism)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GOL</b>	golimumab
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HLA-B27</b>	ludzki antygen leukocytarnego B27 (ang. human leukocyte antigen)
<b>hs-CRP</b>	białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości (ang. high-sensitivity C-reactive protein)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>IBD</b>	nieswoiste zapalenie jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease)
<b>IKS</b>	iksekizumab
<b>IL</b>	interleukina
<b>INF</b>	infliksymbab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>JAK</b>	inhibitory kinazy janusowej (ang. Janus kinase inhibitors)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>ksLMPCh</b>	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>MASES</b>	Skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)
<b>MCS</b>	komponent psychiczny (ang. mental component summary)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. Mean Difference)
<b>MOS</b>	badanie wyników medycznych (ang. Medical Outcomes Study)
<b>MRI</b>	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NMA</b>	meta-analiza sieciowa (ang. network meta-analysis)
<b>NRS</b>	skala numeryczna (ang. Numerical Rating Scale)
<b>nr-axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis)
<b>NSP</b>	nocny ból kręgosłupa (ang. nocturnal spinal pain)
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OLE</b>	otwarta faza przedłużona (ang. open-label extension)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
<b>PCS</b>	komponent fizyczny (ang. physical component summary)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo

<b>PS</b>	przeegląd systematyczny
<b>PSURs</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports)
<b>PtGADA</b>	ocena aktywności choroby wg chorego (ang. Patient's Global Assessment of Disease Activity)
<b>QALY</b>	długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. Quality-Adjusted Life Year)
<b>Q4W</b>	co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
<b>RMP</b>	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>s.c.</b>	podanie podskórne (ang. subcutaneous)
<b>SIJ</b>	staw krzyżowo-biodrowy (ang. sacroiliac joint)
<b>SJC</b>	liczba obrzękniętych stawów (ang. swollen joint count)
<b>SUCRA</b>	pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą (ang. surface under the cumulative ranking curve)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
<b>RTG</b>	badanie rentgenowskie
<b>RWE</b>	dowody z codziennej praktyki klinicznej (ang. Real-World Evidence)
<b>r-axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi (ang. radiographic axial spondyloarthritis)
<b>SAE/SAEs</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. Serious Adverse Event)
<b>SEK</b>	sekukinumab
<b>SF-36</b>	krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. Short Form 36 Health Survey)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SPARCC</b>	Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Event)
<b>Technologia</b>	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
<b>TJC</b>	liczba bolesnych stawów (ang. tender joint count)
<b>TNF-alfa</b>	czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)
<b>TOF</b>	tofacytynib
<b>UPA</b>	upadacytynib
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

---

<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	7
1. Informacje o wniosku .....	9
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	10
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
3. Problem decyzyjny .....	11
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	32
4. Ocena analizy klinicznej .....	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	44
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	46
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	48
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	54
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	57
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	59
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	59
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	59
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	67
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	70
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	70
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	72
4.3. Komentarz Agencji .....	75

---

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	78
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	78
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy.....	78
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	79
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	81
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	81
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	82
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	82
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	85
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	85
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	87
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	87
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	87
5.4.	Komentarz Agencji .....	89
6.	Ocena analizy wpływu na budżet .....	90
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	90
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	90
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	91
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	92
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	94
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	95
6.3.2.	Wyniki analizy wrażliwości.....	96
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	97
6.4.	Komentarz Agencji .....	97
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	98
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego .....	99
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	100
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	102
11.	Kluczowe informacje i wnioski .....	103
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....	109
13.	Źródła.....	110
14.	Załączniki.....	113



# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.02.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2298.2023.11.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
  - Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1, ml, GTIN: 05413787222452;
- Wnioskowane wskazanie:
  - „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.

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?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.02.2024 r., znak PLR.4500.2298.2023.11.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;

w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.03.2024 r., znak OT.423.1.4.2024.2.DR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.03.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Warszawa, 22.03.2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 22.03.2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 21.03.2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa, 21.03.2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Warszawa, 30.10.2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab).

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony), 160 mg/ml, 1, ml, GTIN: 05413787222452
<b>Kod ATC</b>	L04AC21, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
<b>Substancja czynna</b>	bimekizumab
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne (wstrzyknięcie podskórne)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/k, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. 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 synergję 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.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis w badaniu RTG;</li> <li>2) z aktywną postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;</li> <li>3) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia;</li> <li>4) aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wartość BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math>, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</li> <li>b) ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</li> <li>c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;</li> </ol> </li> <li>5) w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną;</li> <li>6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;</li> <li>7) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego;</li> </ol>

	<p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ ASAS.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<b>Adekwatna odpowiedź na leczenie</b>	<p>1) po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o <math>50\%</math> lub <math>\geq 1,1</math> jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;</p> <p>2) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI <math>&lt; 3</math> albo ASDAS <math>&lt; 1,3</math>.</p>
<b>Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</b>	<p>1) zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 2 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;</li> </ol> <p>2) w ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż ośmiu leków, w tym sześciu leków biologicznych, upadacytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane;</p> <p>3) w ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie;</p> <p>4) kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p>
<b>Czas leczenia w programie</b>	<p>1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</p> <p>2) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 2. ppkt 2), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe;</p> <p>3) pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2.;</p> <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2. stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;</p> <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>5) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	<p>1) pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego i upadacytynibu lub tofacytynibu zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji;</p> <p>2) pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby;</p> <p>3) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia</p>

	działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.
<b>Schemat dawkowania leków w programie</b>	<p><b>1. Dawkowanie</b>  <b>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, upadacytynib, tofacytynib i bimekizumab</b> należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania</b>  Sposób podawania, zmniejszenie dawki lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p><b>3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych</b>  Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od początku leczenia. Po uzyskaniu celu leczenia (niskiej aktywności lub remisji) i utrzymywania się tego stanu minimum 6 miesięcy możliwe jest wydawanie leku do kolejnej wizyty monitorującej. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leków stosowanych pozajelitowo oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.  Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>
<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;</li> <li>2) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub tofacytynibem - morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</li> <li>3) oznaczenie płytek krwi (PLT);</li> <li>4) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>8) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</li> <li>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>11) obecność antygenu HBs;</li> <li>12) przeciwciała anty-HBc;</li> <li>13) przeciwciała anty-HCV;</li> <li>14) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>15) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i trójglicerydów (lipidogram) u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub tofacytynibem;</li> <li>16) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>17) EKG z opisem;</li> <li>18) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroiliitis umożliwiające rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b>  Po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) i 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub tofacytynibem morfologię krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</li> <li>2) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</li> <li>3) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>7) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i trójglicerydów (lipidogram) u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub tofacytynibem;</li> <li>8) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ASAS i stosowanych rutynowo w ZZSK.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa</b>  Jeżeli terapia jest kontynuowana należy wykonać co najmniej raz na 6 miesięcy (<math>\pm 1</math> miesiąc):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem lub tofacytynibem morfologię krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</li> <li>2) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</li> <li>3) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> </ol>

	<p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i trójglicerydów (lipidogram) u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacynibem lub tofacynibem;</p> <p>8) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ASAS i stosowanych rutynowo w ZZSK.</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
--	---

Źródło: ChPL Bimzelx, Uzgodniony program lekowy.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.08.2021 r. (EMA).</p> <p>Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa 05.06.2023 r. (decyzja Komisji).</p> <p>Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (znak czarnego trójkąta) ▼.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Łuszczyca plackowata</u></p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany do leczenia 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).</p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa</u></p> <p><i>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)</i></p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynną spondyloartropatią osiową 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).</p> <p><i>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (AS, spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)</i></p> <p>Produkt Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Bimzelx; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimzelx> [Dostęp: 08.03.2024 r.]

Pozostałe dostępne wielkości opakowań produktu leczniczego Bimzelx to (wszystkie o mocy 160 mg): 1 ampułko-strzykawka; 2 ampułko-strzykawki; Opakowanie zbiorcze: 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki; Opakowanie zbiorcze: 4 (2 x 2) ampułko-strzykawki; 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione; Opakowanie zbiorcze: 3 (3 x 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione; Opakowanie zbiorcze: 4 (2 x 2) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/all-authorised-presentations/bimzelx-epar-all-authorised-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/all-authorised-presentations/bimzelx-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf) [dostęp: 08.03.2024 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bimzelx (bimekizumab) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[redacted] (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml)
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa (1273.0, Bimekizumab).
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy rozszerzenia finansowania produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumabu) o pacjentów chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w ramach uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Bimzelx, z wyjątkiem kwestii wieku pacjentów (w ChPL Bimzelx wskazano, że leczenie dot. pacjentów dorosłych, natomiast zapisy UPL nie odnoszą się do kwestii wieku pacjentów). Dane z realizacji programu wskazują, że do tej pory do PL włączono jednego pacjenta w wieku poniżej 18 r.ż. (pacjent był w wieku 17 lat w chwili włączenia do programu), w związku z czym uwaga ma charakter formalny.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Bimzelx jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Bimzelx w ramach istniejącej grupy limitowej (1273.0, Bimekizumab). Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

## Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

#### M45 - Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Reumatoidalne zapalenie stawów kręgosłupa. Nie obejmuje: artropatia w przebiegu choroby Reitera (M02.3). Choroba Behceta (M35.2). Młodzieńcze (zesztywniające) zapalenie stawów kręgosłupa (M08.1).

Źródło: [http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/5160,zesztywniajace\\_zapalenie\\_stawow\\_kregoslupa](http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/5160,zesztywniajace_zapalenie_stawow_kregoslupa) [dostęp: 09.04.2024 r.]

#### Definicja i klasyfikacja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

#### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko po 40. r.ż., 2–3 razy częściej u mężczyzn. Mogą występować okresy zaostrzeń i remisji, ale często przebieg jest przewlekły i postępujący.

1. Objawy ogólne: stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia.

2. Zmiany w układzie ruchu: charakterystyczny (u 80% chorych) ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, zwykle tępy, trudny do umiejscowienia, jednostronny lub obustronny, przerywany, po kilku miesiącach stały. Objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych (u 10–20%), przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągna podszwowego, innych stawów (najczęściej biodrowego i ramiennego, rzadziej skroniowo-żuchwowego i in.). Ból często nasila się w nocy, rano dołącza się uczucie sztywności. Natężenie bólu zmniejsza się po wykonaniu ćwiczeń fizycznych. Ból i ograniczenie ruchomości kręgosłupa narastają stopniowo w miarę obejmowania przez proces zapalny coraz wyższych odcinków kręgosłupa. Odcinek lędźwiowy: zniesienie fizjologicznej lordozy. Odcinek piersiowy: ból w obrębie klatki piersiowej, nasilający się przy oddychaniu, promieniujący od kręgosłupa ku przodowi, wzdłuż żeber (co odróżnia go od bólu opłucnowego); często zwiększenie kifozy, ograniczenie ruchomości oddechowej klatki piersiowej (także w wyniku zmian zapalnych przedniej ściany klatki piersiowej – chrząstkozrostów mostka, stawów mostkowo-obojczykowych i mostkowo-żebrowych); zanik mięśni przykręgosłupowych („plecy wyprasowane”). Odcinek szyjny – ograniczenie, później utrata ruchomości, często zniesiona lordoza lub wytworzenie kifozy; uraz może łatwo spowodować złamanie. Utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego usztywnienie oraz częste równoczesne zmiany w stawach obwodowych przyczyniają się do zmiany postawy i powstania przykurczów w obrębie kończyn.

3. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (u ~1/3 chorych): ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt; objawy ustępują po 4–8 tyg., ale mogą nawracać. Jeśli wcześniej nie podjęto właściwego leczenia, może dojść do jaskry i utraty wzroku.

4. Zmiany w układzie krążenia (u <10% chorych): niedomykalność zastawki aortalnej, zaburzenia przewodzenia (blok AV II° i III°) i rytmu serca (migotanie przedsionków).

5. Inne objawy:

1) może wystąpić włóknienie w górnych płatach płuc, mogą się tam tworzyć jamy, często będące miejscem zakażeń grzybiczych,



- 2) białkomocz, m.in. wskutek odkładania się w nerkach złogów amyloidu lub nefropatii IgA,
- 3) objawy neurologiczne w przypadku podwichnięcia w stawie szczytowo-obrotowym lub szczytowo-potylicznym, bądź złamania kręgu szyjnego,
- 4) często choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, do której przyczyniają się też NSLPZ; u 30-60% chorych bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy,
- 5) ból, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są przyczyną depresji.

### Rokowanie

Zagrożenie niepełnosprawnością związane głównie z zajęciem stawów biodrowych i zeszywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

Źródło: mp.pl: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1>. [dostęp: 08.03.2024 r.]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz liczby i kosztów związanych z poszczególnymi świadczeniami dot. realizacji PL B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M.45)”. Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 4. Liczba pacjentów oraz dane kosztowe związane z realizacją PL B.36. w latach 2018-2023**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
<b>Liczba pacjentów z rozpoznaniem M.45 jako główne i współistniejące</b>						
Liczba pacjentów płci żeńskiej	13 042	12 320	9 629	9 167	9 141	7 123
Liczba pacjentów płci męskiej	17 627	17 308	14 782	14 788	15 510	12 932
Liczba pacjentów ogółem**	30 669	29 628	24 412	23 955	24 651	20 056
<b>Dane NFZ z realizacji PL – „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M.45)”</b>						
Liczba pacjentów leczonych	3 053	3 622	3 926	4 592	5 539	5 857
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię	529	726	539	832	1 007	568
<b>Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)</b>						
Liczba pacjentów	2 716	3 448	3 575	4 335	5 364	4 709
Suma ilość	1 925,94	2 253,74	2 732,97	3 000,53	4 134,92	1 795,09
Ilość / liczba pacjentów	0,71	0,65	0,76	0,69	0,77	0,38
Suma wartość [PLN]	1 504 469,45	2 146 907,08	2 661 122,51	2 916 196,25	5 158 804,27	2 299 644,17
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	553,93	622,65	744,37	672,7	961,75	488,35
Średnia cena [PLN]	781,16	952,60	973,71	971,89	1 247,62	1 281,08
<b>Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem PL</b>						
Liczba pacjentów	392	382	360	341	403	362
Suma ilość	1 335,00	1 391,00	1 178,00	1 261,88	1 422,73	772,97
Ilość / liczba pacjentów	3,41	3,64	3,27	3,70	3,53	2,14
Suma wartość [PLN]	665 540,93	819 053,42	677 160,21	1 417 337,97	958 254,05	557 443,40
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	1 697,81	2 144,12	1 881,00	4 156,42	2 377,80	1 539,90
Średnia cena [PLN]	498,53	588,82	574,84	1 123,20	673,53	721,18
<b>Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem PL</b>						
Liczba pacjentów	-	890	2 564	3 122	4 018	4 318
Suma ilość	-	961,00	6 793,00	8 768,64	11 652,75	7 842,66
Ilość / liczba pacjentów	-	1,08	2,65	2,81	2,90	1,82

Suma wartość [PLN]	-	378 538,20	2 641 928,88	3 424 389,44	5 408 677,32	4 005 480,58
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	-	425,32	1 030,39	1 096,86	1 346,11	927,62
Średnia cena [PLN]	-	393,90	388,92	390,53	464,15	510,73
<b>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem PL</b>						
Liczba pacjentów	2 856	3 367	2 977	2 813	3 445	2 265
Suma ilość	19 570,00	19 555,00	9 483,00	8 800,24	9 891,04	4 484,59
Ilość / liczba pacjentów	6,85	5,81	3,19	3,13	2,87	1,98
Suma wartość [PLN]	2 134 121,21	2 351 187,70	1 142 152,97	1 077 352,12	1 419 694,88	712 572,42
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	747,24	698,30	383,66	382,99	412,10	314,60
Średnia cena [PLN]	109,05	120,23	120,44	122,42	143,53	158,89

\*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.

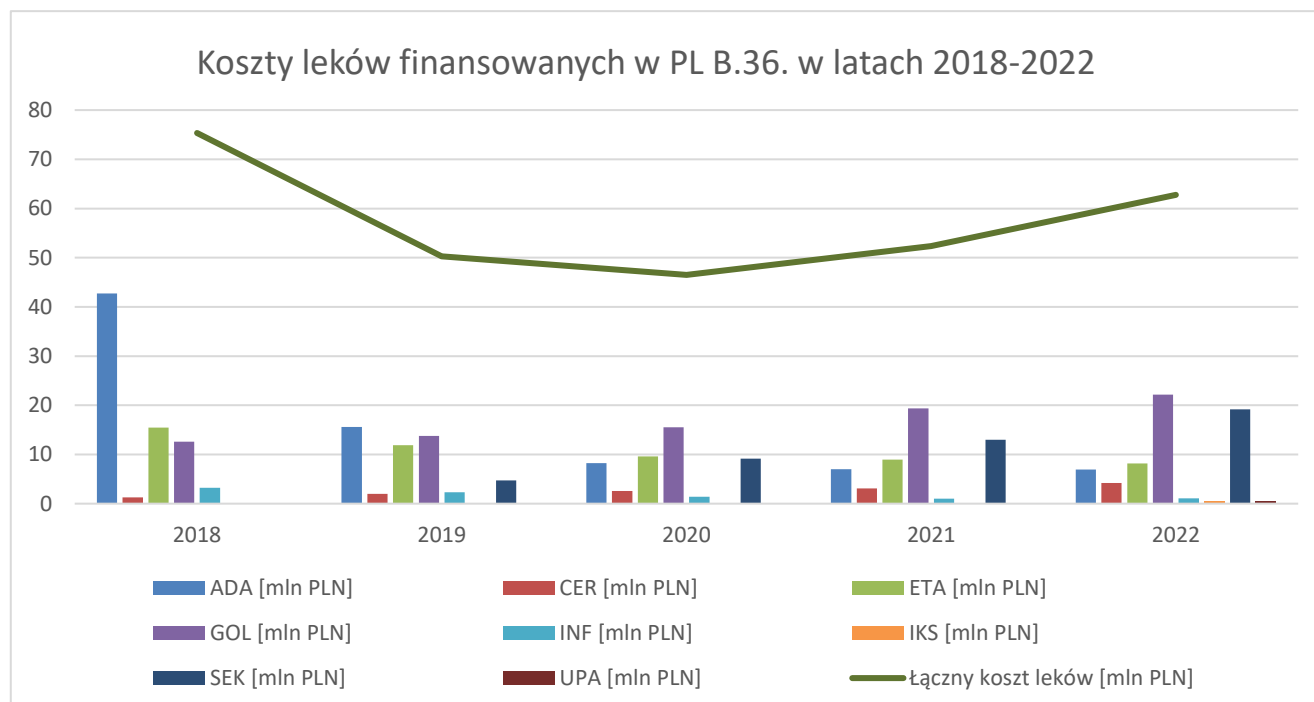
\*\*Wartość nie stanowi dokładnej sumy liczby kobiet i mężczyzn. Dla pojedynczych rekordów nie określono płci pacjenta.

**Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi leki oraz koszt ich refundacji w latach 2018-2023 w PL B.36. wg danych NFZ**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
<b>Adalimumabum</b>						
Liczba pacjentów	1 479	1 688	1 736	2 000	2 413	2 411
Suma ilość	1 028 950,00	1 221 240,00	1 272 560,00	1 546 040,00	1 868 020,00	1 074 840,00
Ilość / liczba pacjentów	695,71	723,48	733,04	773,02	774,15	445,81
Suma wartość [PLN]	42 734 929,75	15 573 079,63	8 239 206,49	6 972 818,41	6 957 857,13	4 340 102,36
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	28 894,48	9 225,76	4 746,09	3 486,41	2 883,49	1 800,13
Średnia cena [PLN]	41,53	12,75	6,47	4,51	3,72	4,04
<b>Certolizumabum pegol</b>						
Liczba pacjentów	69	112	138	174	244	267
Suma ilość	246 600,00	391 000,00	533 000,00	656 200,00	942 000,00	616 000,00
Ilość / liczba pacjentów	3 573,91	3 491,07	3 862,32	3 771,26	3 860,66	2 307,12
Suma wartość [PLN]	1 279 583,96	1 965 255,52	2 573 652,58	3 066 384,84	4 199 532,50	2 773 596,38
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	18 544,70	17 546,92	18 649,66	17 622,90	17 211,20	10 388,00
Średnia cena [PLN]	5,19	5,03	4,83	4,67	4,46	4,50
<b>Etanerceptum</b>						
Liczba pacjentów	928	996	968	1 009	1 074	991
Suma ilość	1 686 445,00	1 870 050,00	1 892 660,00	1 996 601,00	2 092 450,00	1 012 800,00
Ilość / liczba pacjentów	1 817,29	1 877,56	1 955,23	1 978,79	1 948,28	1 022,00
Suma wartość [PLN]	15 464 404,50	11 878 706,16	9 625 826,72	8 959 515,12	8 198 229,75	4 219 759,72
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	16 664,23	11 926,41	9 944,04	8 879,60	7 633,36	4 258,08
Średnia cena [PLN]	9,17	6,35	5,09	4,49	3,92	4,17
<b>Golimumabum</b>						
Liczba pacjentów	469	528	578	692	801	783
Suma ilość	206 300,00	231 751,00	268 950,00	333 000,00	387 400,00	225 500,00
Ilość / liczba pacjentów	439,87	438,92	465,31	481,21	483,65	287,99
Suma wartość [PLN]	12 608 276,82	13 777 474,76	15 548 115,48	19 352 745,52	22 166 648,15	12 471 856,49
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	26 883,32	26 093,70	26 899,85	27 966,40	27 673,72	15 928,30
Średnia cena [PLN]	61,12	59,45	57,81	58,12	57,22	55,31
<b>Infliximabum</b>						
Liczba pacjentów	164	172	161	163	170	157
Suma ilość	327 947,30	355 581,74	331 986,25	352 191,97	371 820,17	188 727,00

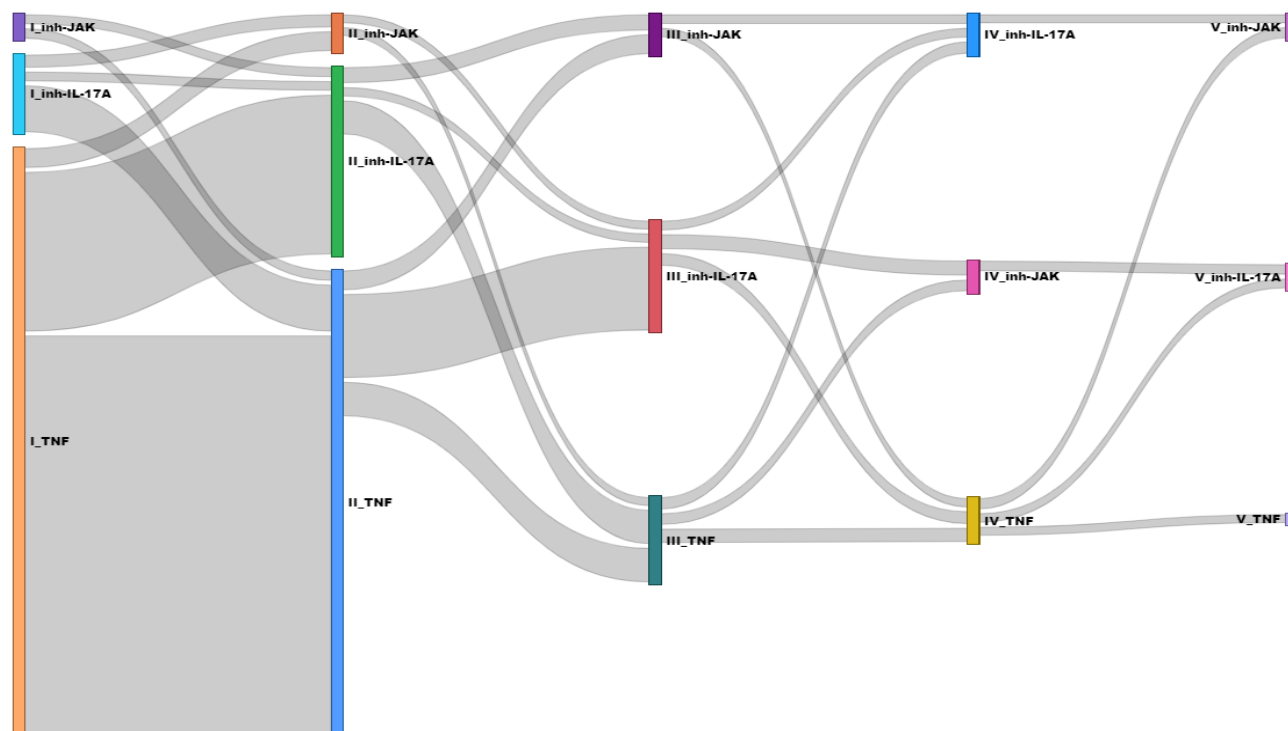
Ilość / liczba pacjentów	1 999,68	2 067,34	2 062,03	2 160,69	2 187,18	1 202,08
Suma wartość [PLN]	3 257 999,95	2 286 553,04	1 375 165,17	1 034 386,00	1 055 810,11	545 274,72
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	19 865,85	13 293,91	8 541,40	6 345,93	6 210,65	3 473,09
Średnia cena [PLN]	9,93	6,43	4,14	2,94	2,84	2,89
<b>Ixekizumabum</b>						
Liczba pacjentów	-	-	-	-	46	98
Suma ilość	-	-	-	-	16 160,00	42 320,00
Ilość / liczba pacjentów	-	-	-	-	351,30	431,84
Suma wartość [PLN]	-	-	-	-	464 665,38	1 218 154,72
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	-	-	-	-	10 101,42	12 430,15
Średnia cena [PLN]	-	-	-	-	28,75	28,78
<b>Sekukinumab</b>						
Liczba pacjentów	2	269	469	708	993	996
Suma ilość	900,00	390 150,00	765 750,00	1 254 480,00	1 863 840,00	1 143 324,00
Ilość / liczba pacjentów	450,00	1 450,37	1 632,73	1 771,86	1 876,98	1 147,92
Suma wartość [PLN]	11 286,00	4 746 739,92	9 131 290,26	12 988 736,02	19 201 171,05	11 738 076,45
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	5 643,00	17 645,87	19 469,70	18 345,67	19 336,53	11 785,22
Średnia cena [PLN]	12,54	12,17	11,92	10,35	10,30	10,27
<b>Upadacitinibum</b>						
Liczba pacjentów	-	-	-	-	86	208
Suma ilość	-	-	-	-	119 490,00	388 038,60
Ilość / liczba pacjentów	-	-	-	-	1 389,42	1 865,57
Suma wartość [PLN]	-	-	-	-	535 004,46	1 777 353,61
Wartość / liczba pacjentów [PLN]	-	-	-	-	6 220,98	8 544,97
Średnia cena [PLN]	-	-	-	-	4,48	4,58

\*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.



Rysunek 1. Koszty leków finansowanych w ramach PL B.36. w latach 2018-2022 wg danych NFZ

W toku prac zebrano dane na temat czasu leczenia poszczególnymi substancjami, ścieżek leczenia pacjentów wg klas terapeutycznych, a także informacje na temat dalszego włączenia pacjentów z PL B.36. do innych programów dotyczących leczenia chorób autoimmunologicznych. Ponadto na podstawie danych NFZ określono średnią ilość przyjmowanych substancji czynnych w ramach PL B.36. tj. 1,28 na osobę (ID osoby). Uzyskano również informację, iż do PL B.36. włączono wyłącznie jednego niepełnoletniego pacjenta (mężczyzna w wieku 17 lat w chwili włączenia do programu w 2020 r.), który rozpoczął leczenie SEK. Szczegóły przedstawiono poniżej.



Rysunek 2. Ścieżki leczenia pacjentów wg klas terapeutycznych leczenia pacjentów w ramach PL B.36.– TNF (ADA, CER, ETA, GOL, INF), inh-IL-17A (IKS, SEK), inh-JAK (UPA)

Tabela 6. Czas leczenia poszczególnymi substancjami w ramach PL B.36.

Parametr	ADA	CER	ETA	GOL	INF	IKS	SEK	UPA
Średni czas leczenia [lata]	3,40	1,71	4,55	3,15	3,39	0,35	1,58	0,35
Średni czas leczenia [dni]	1242,95	625,95	1662,49	1149,45	1238,75	126,58	576,54	127,08
SD	1082,75	570,91	1222,66	968,50	1084,16	78,63	453,04	80,32
min [dni]	4	14	7	12	7	19	7	1
max [dni]	3458	2206	3460	3349	3458	282	1619	329

Tabela 7. Kontynuacja leczenia pacjentów z PL B.36. w ramach innych programów dotyczących leczenia chorób autoimmunologicznych

Program lekowy	2018	2019	2020	2021	2022	2023
B.36.	3053	3622	3926	4592	5539	5857
B.33.	374	898	484	921	1092	567
B.35.	58	57	59	65	74	78
B.47.	-	-	-	-	1	1
B.55.	-	2	4	5	3	4
B.82.	20	31	29	32	44	44

PL B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M.05, M.06, M.08)”;

PL B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L.40.5, M.07.1, M.07.2, M.07.3)”;

PL B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej (ICD-10: L.40.0)”;

PL B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K.51)”;

PL B.82. „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M.46.8)”.

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL	<b>prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska</b>			
	Okolo 33 000 – 40 000	Brak polskich danych na podstawie danych z innych krajów ok. 7/100 000	1-2%	Oszacowania własne oraz na podstawie dostępnych publikacji 1. Linda E et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2014;53(4):650-7 2. Śliwczyński A, Raciborski F, Klak A i wsp. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. <i>Rheumatology International</i> . 2015; 35: 1361-1367. 3. Tlustochowicz M, Brzozowska M, Wierzba w i wsp. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. <i>Rheumatolo Int</i> . 2020; 40(2): 323-330 4. Crossfield SSR, et al. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades. <i>RMD Open</i> . 2021;7:e001888.
	<b>dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM</b>			
	w Europie szacuje się na około 0,3-0,5%, wśród rasy kaukaskiej jest to 0,05-0,23% W oparciu o dane NFZ w Polsce 0.083% (M. Tlustochowicz i wsp.)	0,5-14/100 000 osób	Docelowo około 10-12% (* oszacowanie własne)	Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. <i>Rheumatol Int</i> . 2020 Feb;40(2):323-330. doi: 10.1007/s00296-019-04482-7. Epub 2019 Dec 4.

### 3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 11 marca 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia ZZSK, w oparciu o:

- American College of Rheumatology (ACR, [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org));
- Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS, [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org));
- British Society for Rheumatology (BSR, [www.rheumatology.org.uk](http://www.rheumatology.org.uk));
- Canadian Rheumatology Association (CRA, [www.rheum.ca](http://www.rheum.ca));
- European League Against Rheumatism (EULAR, [www.eular.org](http://www.eular.org));
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk));
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, [www.reumatologia.ptr.net.pl](http://www.reumatologia.ptr.net.pl));
- Scottish Society of Rheumatology (SCR, [www.scottishrheumatology.org.uk](http://www.scottishrheumatology.org.uk));
- Spondyloarthritis research Consortium of Canada (SPARCC, [www.sparcc.ca/index.html](http://www.sparcc.ca/index.html));
- Trip Database (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto korzystano z bazy PubMed, używając haseł związanych z omawianą jednostką chorobową oraz wyszukiwanym rodzajem publikacji (guideline, management, recommendation oraz consensus).

Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od roku rejestracji ocenianej interwencji, tj. do wytycznych opublikowanych po 2021 r. Odnaleziono dwie wytyczne międzynarodowe (ASAS-EULAR 2022 oraz dokument UpToDate 2024). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z ZZSK, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej należy zastosować iTNF alfa, iIL-17 lub iJAK. W przypadku nieskuteczności pierwszego iTNF alfa, iIL-17 lub iJAK należy rozważyć zamianę na inny inhibitor TNF alfa, inhibitor IL-17 lub inhibitor JAK. W rekomendacjach nie wskazano jednolitej ścieżki terapeutycznej z zastosowaniem ww. leków.

W dokumentach wskazano, że dla bimekizumabu dostępne były wyniki jedynie II fazy badań podczas tworzenia rekomendacji i potrzebnych jest więcej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa w celu uwzględnienia leku w wytycznych [ASAS/EULAR 2022], a także, że jest to lek, który może potencjalnie przynieść korzyść pacjentom [UpToDate 2024]. Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy w ocenianym wskazaniu został zarejestrowany 05.06.2023 r. (decyzja Komisji) przez EMA.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ASAS/EULAR 2022 (międzynarodowe)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej - axSpA (nr-axSpA i ZZSK)</b></p> <p>Zasady nadrzędne (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawowym celem leczenia pacjentów z axSpA jest maksymalizacja jakości życia związanej ze stanem zdrowia poprzez kontrolę objawów i stanu zapalnego, zapobieganie postępującym uszkodzeniom strukturalnym oraz zachowanie/normalizację funkcji i uczestnictwa w życiu społecznym [Poziom zgodności ekspertów (0-10): 9,8 (SD=0,4); odsetek odpowiedzi z wynikiem <math>\geq 8</math>: 100%].</li> </ul> <p>Rekomendacje (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorowanie pacjentów z axSpA powinno obejmować wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO), wyniki kliniczne, badania laboratoryjne i obrazowe, a wszystko to przy użyciu odpowiednich instrumentów i dobrane do obrazu klinicznego pacjenta. Częstotliwość kontroli należy ustalać indywidualnie w zależności od objawów, nasilenia i leczenia [5/D].</li> <li>• W ostatniej dekadzie ASDAS stał się najwłaściwszym narzędziem do oceny aktywności choroby, zalecanym przy monitorowaniu pacjentów z axSpA. ASDAS, najlepiej obliczany przy użyciu poziomu białka C-reaktywnego (CRP), jest dobrze zrównoważonym indeksem, pozbawionym redundancji między ocenianymi elementami, w przeciwieństwie do historycznie szerzej stosowanego wskaźnika BASDAI.</li> <li>• Leczenie należy prowadzić zgodnie z wcześniej określonym celem leczenia [5/D].</li> <li>• Pacjenci doświadczający bólu i sztywności powinni stosować NLPZ, jako leczenie pierwszego rzutu, do maksymalnej dawki, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści. W przypadku pacjentów, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągle stosowanie, jeśli jest to konieczne do kontrolowania objawów [1a/A].</li> <li>• Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i leki opioidowe, mogą być brane pod uwagę w przypadku bólu resztkowego po nieskuteczności/przeciwwskazaniach/złej tolerancji wcześniejszego leczenia [5/D].</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Można rozważyć iniekcje GKS w przypadku miejscowych stanów zapalnych [2/B]. Pacjenci z chorobą osiową nie powinni otrzymywać długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo [5/D].</li> <li>Chorzy z wyłącznie osiową postacią choroby nie powinni otrzymywać konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh; sulfasalazyna, metotreksat [1a/A], leflunomid [1b/A], inne ksLMPCh [4/A]). U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny [1a/A].</li> <li>iTNF, iIL-17 (dotyczy IL17A) lub iJAK należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia [patrz rycina poniżej]. Obecna praktyka obejmuje rozpoczęcie leczenia iTNF lub iIL-17 (dotyczy IL17A) [1a/A].</li> </ul> <p>W rekomendacjach zaznaczono, że przed przepisaniem inhibitorów JAK należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów: wiek &gt;65 lat, palenie tytoniu (aktualnie lub w przeszłości), inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowe, inne czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów oraz ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych.</p> <p>Autorzy opracowania wskazali, iż w momencie powstawania zaleceń dla bimekizumabu były dostępne wyniki jedynie II fazy badań i potrzebnych jest więcej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa w celu uwzględnienia leku w wytycznych.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD     A[Rheumatologist's diagnosis of axial SpA] --- B[and]     B --- C[Elevated CRP or positive MRI-SIJ or Radiographic sacroiliitis*]     C --- D[and]     D --- E[Failure of standard treatment]     E --- F[and]     F --- G[All patients At least 2 NSAIDs over 4 weeks (in total)]     F --- H[Patients with predominant peripheral manifestations One local steroid injection if appropriate Normally a therapeutic trial of sulfasalazine]     G --- I[and]     H --- I     I --- J[High disease activity: ASDAS ≥ 2.1]     J --- K[and]     K --- L[Positive rheumatologist's opinion] </pre> </div> <p>Zalecenia ASAS-EULAR dotyczące leczenia chorych na osiową SpA za pomocą leków bLMPCh lub celowanego syntetycznego LMPCh (csLMPCh).</p> <p>Niepowodzenie leczenia konwencjonalnego określono jako: to leczenie nefarmakologiczne i stosowanie co najmniej dwóch NLPZ, w maksymalnej dawce stosowanej w axSpA, przez łączny okres 4 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej gałki ocznej lub nieswoistą chorobą zapalną jelit należy preferować stosowanie inhibitora TNF będącego przeciwciałem monoklonalnym [2b/B]; u chorych z istotną łuszczycą można preferować inhibitor IL-17 [1a/B].</li> <li>Brak odpowiedzi na leczenie powinien skłonić do weryfikacji rozpoznania i poszukiwania chorób współistniejących [5/D].</li> <li>W przypadku nieskuteczności pierwszego bLMPCh lub csLMPCh należy rozważyć zamianę na inny bLMPCh (inhibitor TNF lub inhibitor IL-17) lub inhibitor JAK (inny inhibitor TNF w razie nieskuteczności inhibitora TNF [2b/B], inhibitor IL-17 w razie nieskuteczności inhibitora TNF [1b/A], inne zamiany [5/D]).</li> <li>U chorych z utrzymującą się remisją można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawkowania bLMPCh (inhibitora TNF [1a/B], inhibitora IL-17 [5/D]).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div style="background-color: #e0f0ff; padding: 10px; border: 1px solid black; margin-bottom: 10px;"> <p><b>Phase I</b></p> </div> <div style="background-color: #fff9c4; padding: 10px; border: 1px solid black; margin-bottom: 10px;"> <p><b>Phase II</b></p> </div> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 10px; border: 1px solid black;"> <p><b>Phase III</b></p> </div> <p>Algorytm postępowania w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową na podstawie rekomendacji ASAS/EULAR.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u>  <b>1a</b> – przegląd systematyczny RCT (jednorodnych); <b>1b</b> – pojedyncze RCT; <b>2a</b> – przegląd systematyczny badań kohortowych (jednorodnych); <b>2b</b> – pojedyncze badania kohortowe (w tym RCT niskiej jakości); <b>2c</b> – badania efektów (outcomes); <b>3a</b> – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (jednorodnych); <b>3b</b> – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne; <b>4</b> – serie przypadków, niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne; <b>5</b> – opinia eksperta bez krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub dotychczasowej praktyce.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u>  <b>A</b> – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; <b>B</b> – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; <b>C</b> – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p><u>Finansowanie:</u> EULAR i ASAS.</p>
<p><b>UpToDate 2024</b> (międzynarodowe)</p>	<p><b>Leczenie dorosłych pacjentów z axSpA (nr-axSpA i ZZSK)</b></p> <p><u>U pacjentów z aktywną postacią axSpA i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie dwoma różnymi NLPZ:</u></p> <p>U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na początkowe leczenie co najmniej dwoma różnymi NLPZ kolejno, sugerujemy dodanie inhibitora czynnika martwicy nowotworu (TNF) [2C]. Można zastosować dowolny z inhibitorów TNF i nie ma konieczności stosowania ich razem z konwencjonalnym syntetycznym środkiem immunosupresyjnym, takim jak metotreksat (MTX). Inhibitor TNF (z wyjątkiem etanerceptu) jest szczególnie preferowany u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD), biorąc pod uwagę, że IBD może ulec zaostrzeniu przez IL-17i.</p> <p>Alternatywy dla stosowania iTNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory IL-17 – inhibitory IL-17 (sekukinumab i iksekizumab) stanowią rozsądną alternatywę dla inhibitora TNF jako początkowej terapii biologicznej (na przykład w przypadku współistniejącej łuszczycy), chociaż istnieje znacznie więcej doświadczeń i dowodów na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF. U pacjentów z łuszczycą preferowane są inhibitory IL-17.</li> <li>• Inhibitory JAK – ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku inhibitorów kinazy janusowej (JAK), zazwyczaj należy je rozważyć dopiero w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji początkowej terapii inhibitorem TNF. Nie porównywano bezpośrednio inhibitorów TNF, inhibitorów anty-IL-17 i inhibitorów JAK u pacjentów z axSpA, jednakże wszystkie mają podobny poziom skuteczności w porównaniu z placebo.</li> </ul> <p><u>Niewystarczająca odpowiedź na leki biologiczne (bDMARD):</u></p> <p>Wybór dalszego leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją pierwszego leku biologicznego opiera się częściowo na przyczynie przerwania leczenia. Preferowane jest następujące podejście:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów, u których nastąpiła początkowa odpowiedź na inhibitor TNF, a następnie utrata skuteczności, należy zastosować drugi inhibitor TNF.</li> <li>• W przypadku pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (zwykle po trzech miesiącach terapii każdym zastosowanym inhibitorem TNF) lub nietolerancją jednego lub dwóch inhibitorów TNF, należy przejść na przeciwciało anty-IL-17 (sekukinumab lub iksekizumab) lub inhibitor JAK (tofacytynib lub upadacytynib).</li> <li>• W przypadku pacjentów, którzy początkowo byli leczeni inhibitorem IL-17 i po trzech miesiącach uzyskali niewystarczającą odpowiedź, należy zastosować inhibitor TNF.</li> <li>• W przypadku pacjentów, którzy nie zareagowali na terapię biologiczną i inhibitory JAK, ponownie należy ocenić postawioną diagnozę. Szczególnie ważne jest dokładne rozważenie współistniejącej fibromialgii.</li> </ul> <hr/> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mocne zalecenie: korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie) w przypadku większości, jeśli nie wszystkich pacjentów.</li> <li>2. Słabe zalecenie: korzyści i ryzyko ściśle zrównoważone i/lub niepewne.</li> </ol> <p>Stopnie dowodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Dowody wysokiej jakości: spójne dowody z randomizowanych badań lub przytłaczające dowody w innej formie.</li> <li>B. Dowody średniej jakości: dowody z randomizowanych badań z istotnymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody w innej formie.</li> <li>C. Dowody niskiej jakości: dowody z badań obserwacyjnych, niesystematycznych obserwacji klinicznych lub z randomizowanych badań z poważnymi wadami.</li> </ol> <p>Źródło: <a href="https://www.uptodate.com/contents/grade/6">https://www.uptodate.com/contents/grade/6</a> [dostęp: 14.03.2024 r.]</p>

ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society; EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology.

### 3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 2 ekspertów klinicznych oraz stowarzyszenia pacjenckiego, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

#### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 10. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
<b>prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant krajowa w dziedzinie reumatologii</b>	
Po 6 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS < 1,3.	Po 3 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub $\geq 2$ jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o $50\%$ lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;
<b>dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii</b>	
Odpowiedź na leczenie w skali ASDAS Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ASAS Odpowiedź na leczenie w skali BASDAI Jakość życia według kwestionariusza ASQoL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Porównując aktywność choroby w skali ASDAS, wartość przekraczająca co najmniej 1,1 pkt, uznaje się za najmniejszą istotną klinicznie</li> <li>Nieaktywna chorobę wyrażoną wynikiem ASDAS &lt;1,3 pkt</li> <li>Niska aktywność choroby rozumianą jako ASDAS &lt;2,1</li> <li>ASAS20/40/PR</li> <li>uzyskanie co najmniej 50-procentowej poprawy wyniku w skali BASDAI (osiągnięcie punktu BASDAI 50)</li> </ul>

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant krajowa w dziedzinie reumatologii	dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii
<b>Pacjenci z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL</b>		
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących) / (odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)</b>	<i>NLPZ (85%) / (82%)</i>	<i>inhibitory TNF (adalimumab – ADA, certolizumab – CER, etanercept – ETA, Golimumab – GOL, infliksymab – INF) (76%, w tym 40% adalimumab) / (5%)</i>
	<i>Inhibitory TNFalfa (60%) / (58%)</i>	<i>inhibitory IL-17 (iksekizumab – IKS, Sekukinumab – SEK) (18%) / (3-5%)</i>
	<i>Inhibitory IL-17 (30%) / (28%)</i>	<i>inhibitory JAK (tofacytynib – TOF, UPADACYTYNIB - UPA) (6%) / (2%)</i>
	<i>Jak inhibitory (10%) / (10%)</i>	-

W kwestii uwag do treści proponowanego programu lekowego prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska postuluje „Skrócenie konieczności stosowania 2 NLPZ każdy po 4 tygodnie do zgodnego z rekomendacjami czasu 2 NLPZ każdy nieskutecznie stosowany przez 2 tygodnie”. Dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM nie zgłosił uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant krajowa w dziedzinie reumatologii	dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b></p>	<p>Lekami pierwszego rzutu stosowanymi w leczeniu ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jednak są skuteczne u około 30-40% chorych. Dotychczas stosowane leki w ramach obowiązującego programu lekowego B 36 tj. inhibitory TNF alfa i inhibitory IL-17 dają minimalną poprawę w ocenie ASDAS 20 u około 60% chorych zaś znaczącą poprawę w ocenie ASDAS 40 u 40% chorych co oznacza, że nadal około 20-30% chorych na ZZSK nie może być skutecznie leczone. W związku z tym niezwykle istotnym jest możliwość posiadania jak największej liczby leków o różnych mechanizmach działania pozwalających na osiągnięcie optymalnej poprawy i niskiej aktywności po stosowanym leczeniu. W Polsce aktualnie w programie lekowych jest zarejestrowanych około 14 - 16% chorych na ZZSK a aktywnie leczonych około 10 - 12% chorych co potwierdza nadal małą dostępność do skutecznego leczenia.</p> <p>W Polsce skuteczność leczenia NLPZ i leczenia biologicznego może być jeszcze mniejsza ze względu na bardzo duże opóźnienia diagnostyczne i włączanie jakiegokolwiek terapii przy zaawansowanych zmianach w układzie ruchu w przebiegu choroby. Jednocześnie wymagany do kwalifikacji do programu lekowego czas nieskutecznego stosowania niesteroidowych leków (NLPZ) jest dłuższy o 4 tygodnie w porównaniu do obowiązujących rekomendacji co jeszcze o 1 miesiąc wydłuża możliwości zastosowania skutecznej terapii. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są lekami szybko działającymi stąd ich skuteczność lub brak powinna być oceniana po 2 a nie po 4 tygodniach każdego ze stosowanych leków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osobniczo zmienna skuteczność i tolerancja poszczególnych leków (heterogenność obrazu klinicznego warunkowana zróżnicowanym podłożem patogenetycznym)</li> <li>• W związku z powyższym w długoterminowej opiece pacjent wymaga zwykle zastosowania wielu opcji terapeutycznych o różnym mechanizmie działania</li> </ul>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>Pojawienie się leków biopodobnych : adalimumab i etanercept znacząco obniżyło cenę tych leków co powinno mieć przełożenie na zwiększenie liczby chorych leczonych nimi, Będzie to możliwe jedynie poprzez poszerzenie ośrodków mogących prowadzić leczenie chorych w ramach programów tymi lekami w AOS z zachowaniem takiego samego bezpieczeństwa dla pacjenta i dobrej jakości opieki ambulatoryjnej</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uruchomienie ośrodków wczesnego zapalenia stawów może umożliwić wczesną identyfikację pacjentów i poprawę wyników leczenia w tym osiągnięcie długoterminowej remisji.</li> </ul>
<p><b>Czy w leczeniu pacjentów z ZZSK jest obecnie stosowane sekwencyjne podawanie dostępnych w programie lekowym substancji czynnych (przykładowo: w pierwszej linii inhibitor TNF alfa, a w drugiej linii inhibitor interleukiny-17)?</b></p>	<p>Zgodnie z rekomendacjami leczenie powinno być spersonalizowane czyli każdy lek powinien być dopierany indywidualnie do pacjenta w zależności od preferencji pacjenta i schorzeń współistniejących np. nie można stosować inhibitorów TNF alfa w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zmian demielinizacyjnych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór leku w poszczególnych liniach leczenia zależy od wielu czynników, w tym profilu klinicznego (zajęcie stawów obwodowych/osiowych, objawów pozastawowych), obecności chorób współistniejących (np. choroba demielinizacyjna, autoimmunizacyjna), przyczyny niepowodzenia wcześniejszej terapii innowacyjnej oraz preferencji pacjenta odnośnie drogi podania i schematu dawkowania.</li> </ul>

<p>Czy istnieją w Polsce pacjenci, u których wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego B.36<sup>1</sup>, jeżeli tak, to ilu jest takich pacjentów?</p>	<p>Okolo 10-20% aktualnie leczonych.</p>	<p>Grupa pacjentów nieodpowiadających na wiele leków innowacyjnych klasyfikowana jest jako „trudna do leczenia” lub „bardzo trudna do leczenia” (do 4% chorych) jeśli stwierdza się niepowodzenie <math>\geq 2</math> b/tsDMARD w czasie krótszym niż 2 lata (Philippoteaux C i wsp.). Biorąc pod uwagę, że czas przetrwania leku w kolejnych liniach sukcesywnie się skraca, pacjenci w okresie swojego życia mogą wymagać zastosowania wielu leków o różnym mechanizmie działania. Dodatkowo obecność chorób współistniejących np. niewydolność krążenia&gt;II klasy NYHA lub choroba demielinizacyjna wyklucza możliwości zastosowania jakiegokolwiek inhibitora TNF. Z kolei wiek&gt;65 rż, palenie papierosów oraz miażdżycowa choroba sercowo- naczyniowa uniemożliwia lub znacznie ogranicza możliwość zastosowania inhibitorów JAK. Biorąc powyższe po uwagę, wyczerpanie możliwości terapeutycznych u danego pacjenta nie jest jednoznaczne z wykorzystaniem wszystkich linii leczenia w programie lekowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Philippoteaux C, Delepine T, Cailliau E, Philippe P, Taisne N, Pascart T, Cortet B, Paccou J, Flipo RM, Letarouilly JG. Characteristics of difficult-to-treat axial spondyloarthritis: Results of a real-world multicentric study. Joint Bone Spine. 2024 Mar;91(2):105670. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105670.</li> </ul>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Nie dostrzegam żadnych problemów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie dostrzegam problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</li> </ul>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>Nie widzę żadnych możliwości nadużyć.</p>	<p>Nie dostrzegam</p>
<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <b>bardziej skorzystać</b> ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Chorzy z współistniejącą łuszczycą lub ze zmianami podejrzanymi o demelinizacyjne lub niereagujący na dotychczas zastosowane leczenie. Kobiety, które gorzej odpowiadają na leczenie np. inhibitorami TNFalfa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Najlepsze wyniki osiągnięto w grupie pacjentów z aktywnym zapaleniem w MRI i podwyższonym stężeniem CRP</li> </ul>
<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <b>nie korzystają</b> ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Chorzy z aktywna klinicznie nieswoistą zapalną chorobą jelit lub aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z współistniejącą aktywną, ciężką postacią zapalnej choroby jelit lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka, bimekizumab nie jest lekiem preferowanym</li> </ul>
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</p>	<p>Brak aktywnego leczenia, inhibitory TNF alfa u kobiet.</p>	<p>Vide pkt 3</p>

<sup>1</sup> Tj. pacjenci, u których zastosowano więcej niż siedem leków, w tym pięć leków biologicznych, upadacytynib i tofacytynib, w tym nie więcej niż dwa inhibitory TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzy inhibitory TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.

<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>ZZSK jest chorobą przewlekłą wymagająca stosowania skutecznej terapii na przewlekle do końca życia pacjenta. Stosowana terapia powinna doprowadzić do uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i zahamowania postępu zmian strukturalnych. Jest to możliwe tylko przy wyborze dużej liczby dostępnych refundowanych terapii pozwalającą na zmianę leczenie na inne skuteczne lub w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inny odmienny mechanizm działania (podwójnej inhibicji IL17A &amp; IL17F) niż sekukinumabu czy iksekizumabu - eksperci EULAR wydziliili w rekomendacjach oddzielną kategorię IL 17A oraz IL 17A i F. Zostało podkreślone kliniczne znaczenie dodatkowego hamowania IL 17F.</li> <li>• Lek cechuje szybki początek działania i długoterminowe utrzymywanie się efektu klinicznego</li> <li>• Wysoka skuteczność leku w zakresie zajęcia stawów osiowych i obwodowych oraz zapalenia przyczepów ścięgniastych i dactylitis.</li> <li>• W leczeniu ZZSK istnieje potrzeba finansowania ze środków publicznych nowych leków o innym mechanizmie działania co pozwoli na personalizację terapii, jak również ułatwi leczenie trudnych przypadków, niedopowiadających na dotychczasowe leczenie.</li> </ul>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Nie ma takich przyczyn.</p>	<p>-</p>
<p>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. <i>Ann Rheum Dis</i> 2023;82:515–526. doi:10.1136/ard-2022-223595</li> <li>2. Baraliakos X, et al. Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. <i>Ann Rheum Dis</i> 2024;83:199–213. doi:10.1136/ard-2023-224803</li> <li>3. Deodhar A et al. Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Rheumatology</i>, 2023, 00, 1–11 <a href="https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead598">https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead598</a></li> <li>4. Ramiro S, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. <i>Ann Rheum Dis</i> 2023;82:19–34. doi:10.1136/ard-2022-223296</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: Results of two parallel phase 3 randomised controlled trials;Ann Rheum Dis;2023;</b> van der Heijde Désirée;Deodhar Atul;Baraliakos Xenofon;Brown MatthewA.;Dobashi Hiroaki;Dougados Maxime;Elewaut Dirk;Ellis AliciaM.;Fleurinck Carmen;Gaffney Karl;Gensler LianneS.;Haroon Nigil;Magrey Marina;Maksymowych WalterP.;Marten Alexander;Massow Ute;Oortgiesen Marga;Poddubnyy Denis;Rudwaleit Martin;Shepherd-Smith Julie;Tomita Tetsuya;van den Bosch Filip;Vaux Thomas;Xu Hui;</li> <li>• <b>ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update.</b> <i>Ann Rheum Dis.</i> 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270658.</li> </ul>
<p>Inne uwagi.</p>	<p>-</p>	<p>-</p>

## Opinia stowarzyszenia pacjentów

Odpowiedzi Pani Violetty Zajk - Prezes Stowarzyszenia "3majmy się razem" na zadane pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Odpowiedzi Przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów**

Pytanie	Violetta Zajk Prezes Stowarzyszenia "3majmy się razem"
<p>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</p>	<p>Najbardziej dotkliwe objawy związane z Zesztywniającym Zapaleniem Stawów Kręgosłupa (ZZSK) z punktu widzenia chorego mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Silny ból kręgosłupa, szczególnie w okolicach lędźwiowych i krzyżowo-biodrowych.</li> <li>- Zesztywnienie kręgosłupa, szczególnie rano po przebudzeniu lub po dłuższym okresie siedzenia.</li> <li>- Ograniczenie ruchomości kręgosłupa, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.</li> <li>- Ból i ograniczenie ruchomości stawów biodrowych, kolanowych, czy barkowych.</li> <li>- Bolesność i ograniczenie ruchomości w obrębie klatki piersiowej, co może utrudniać oddychanie i prowadzić do problemów z postawą.</li> <li>- Problemy z pochylaniem się, schylaniem się lub wykonywaniem ruchów rotacyjnych.</li> <li>- Odczuwanie zmęczenia lub osłabienia związanych z długotrwałym bólem i utrudnieniami w ruchu.</li> <li>- Wpływ na jakość życia, funkcjonowanie zawodowe oraz relacje społeczne i emocjonalne z powodu przewlekłego bólu.</li> </ul>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia Zesztywniającego Zapalenia Stawów Kręgosłupa (ZZSK) mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Skutki uboczne leków: Niektóre leki stosowane w leczeniu ZZSK, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub inne leki biologiczne, mogą powodować skutki uboczne, takie jak problemy żołądkowo-jelitowe, infekcje, reakcje alergiczne itp.</li> <li>- Brak skuteczności: Niektórzy pacjenci mogą nie odpowiedzieć wystarczająco na dostępne leki, co prowadzi do długotrwałego bólu, zesztywnienia stawów i utrudnień w funkcjonowaniu.</li> <li>- Długi czas oczekiwania na poprawę: W niektórych przypadkach leczenie ZZSK może wymagać długiego okresu czasu, zanim pacjent zauważy poprawę objawów, co może prowadzić do frustracji i obniżenia jakości życia.</li> <li>- Konieczność zmiany leków: Niektórzy pacjenci mogą wymagać zmiany leków lub dostosowania dawek ze względu na brak skuteczności, nietolerancję lub wystąpienie skutków ubocznych.</li> </ul>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Aby poprawić sytuację pacjentów z Zesztywniającym Zapaleniem Stawów Kręgosłupa (ZZSK), istnieje kilka rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogą być rozważane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rozszerzenie dostępu do terapii lekowych w aptekach ogólnodostępnych lub i AOS</li> <li>- Umożliwienie pacjentom otrzymywania niektórych leków stosowanych w leczeniu ZZSK, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w aptekach bez recepty może ułatwić szybszy dostęp do leczenia i zarządzanie objawami choroby.</li> <li>- Zapewnienie odpowiedniego szkolenia personelowi medycznemu (pielęgniarki na oddziałach innych niż reumatologia) i aptekarskiemu na temat ZZSK oraz dostępnych opcji leczenia może pomóc w identyfikacji pacjentów z objawami choroby i udzielaniu im odpowiedniej porady dotyczącej leków dostępnych bez recepty.</li> <li>- Organizacja programów edukacyjnych w aptekach lub innych miejscach publicznych, które skupiałyby się na ZZSK, objawach, dostępnych opcjach leczenia i znaczeniu regularnego monitorowania stanu zdrowia, mogłaby zwiększyć świadomość choroby wśród społeczności. Zwłaszcza, że panuje przekonanie iż choroba ta dotyka osób starszych a w rzeczywistości zaczynamy chorować bardzo często jako dzieci</li> <li>- Współpraca między aptekami a lekarzami pierwszego kontaktu (np. lekarzami rodzinnymi) może ułatwić diagnozowanie i zarządzanie ZZSK na etapie wczesnej fazy choroby, co prowadzi do szybszego dostępu do leczenia.</li> <li>- System monitorowania i raportowania danych na temat sprzedaży leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych w aptekach może pomóc w zrozumieniu popytu na takie leki wśród pacjentów z ZZSK oraz identyfikacji obszarów wymagających większej uwagi i wsparcia.</li> <li>- Współpraca między aptekami, lekarzami pierwszego kontaktu, reumatologami i innymi specjalistami może zapewnić kompleksową opiekę pacjentom z ZZSK, obejmującą zarówno farmakoterapię, jak i terapie fizyczne czy rehabilitacyjne.</li> <li>- Wdrożenie tych rozwiązań może pomóc w poprawie dostępu do leczenia i zarządzania objawami ZZSK, co przyczyni się do zwiększenia jakości życia pacjentów z tą chorobą.</li> </ul>
<p>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</p>	<p>Pacjenci z ZZSK mogą oczekiwać poprawy w wielu aspektach choroby po zastosowaniu nowej technologii. Niektóre z tych aspektów mogą obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redukcja bólu - Pacjenci mogą oczekiwać, że nowe technologie przyniosą skuteczniejsze metody leczenia bólu związanych z ZZSK, co pozwoli im na lepszą kontrolę nad dyskomfortem i poprawę jakości życia.</li> <li>- Poprawa ruchomości stawów Nowe technologie mogą oferować innowacyjne podejścia do poprawy ruchomości stawów, co pomoże pacjentom w wykonywaniu codziennych czynności z większą łatwością i komfortem.</li> </ul>

	<p>– Ograniczenie zapalnych objawów: Nowe technologie mogą wprowadzać innowacyjne terapie, które zmniejszą zapalne objawy związane z ZZSK, takie jak bolesność stawów i obrzęk, co przyniesie ulgę pacjentom.</p> <p>– Zwiększenie efektywności leczenia: Pacjenci mogą oczekiwać, że nowe technologie umożliwią bardziej spersonalizowane podejście do leczenia ZZSK, co zapewni im lepszą odpowiedź na terapię i skuteczniejsze zarządzanie chorobą.</p> <p>– Ogólnie pacjenci mogą spodziewać się, że nowe technologie przyczynią się do poprawy ich jakości życia poprzez redukcję objawów, zwiększenie niezależności i możliwości wykonywania codziennych czynności.</p> <p>Podsumowując, pacjenci z ZZSK mogą oczekiwać poprawy w wielu aspektach choroby po zastosowaniu nowej technologii, co przyczyni się do lepszej kontroli objawów i zwiększenia komfortu życia.</p> <p>Przed wszystkim większa szansa na uzyskanie remisji</p>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>Niektórzy pacjenci mogą być oporni na przyjęcie nowej technologii ze względu na obawy związane z jej skutecznością, bezpieczeństwem lub innymi czynnikami. Ważne jest, aby zrozumieć opinie i preferencje pacjentów by móc dostosować dla nich odpowiednie leczenie.</p>
<p><b>Inne uwagi.</b></p>	<p>Bardzo brakuje nam możliwości zmiany leków w trakcie terapii. Istnieje wielu pacjentów, którzy stali się oporni na obecnie stosowane leki i do tej pory nie osiągnęli remisji. Opinie pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym, są zaskakujące. U wielu z nich zaobserwowano szybką poprawę, a remisja utrzymywała się nawet przez kilka miesięcy po zaprzestaniu stosowania tego leku. Dlatego też, osobiście nie mogę się doczekać nowej cząsteczki, wierząc, że nowy lek przyniesie tak długo oczekiwaną ulgę wielu pacjentom.</p> <p>Często występujące reakcje alergiczne zmuszają lekarzy do podjęcia decyzji o zmianie leku, niestety zbyt mały wachlarz powoduje, że często nie ma takiej możliwości i pacjent staje przed zagrożeniem utraty leczenia, co może spowodować szybkie zaostrzenie, które wiąże się z okropnym bólem.</p> <p>Proszę sobie wyobrazić np. ból klatki piersiowej, człowiek czuje się jakby był wciśnięty w imadło, które zaciska się coraz mocniej i jednocześnie oprócz tego ktoś wbija nóż w sam środek i powtarza to bez końca, Za każdym oddechem boli tak bardzo, że sama myśl nabrania powietrza paraliżuje, pacjent wie, że jest z tym sam i nikt nie może pomóc, przychodzi panika, że to już jest koniec. Nikt z nas nie chce wracać do takiego stanu.</p> <p>Przy tak wysokim bólu pacjent nie krzyczy, bo nie jest w stanie. Dlatego mówimy o tym, że u nas choroby nie widać, bo bólu nie widać, pacjent czasem leży w milczeniu i prowadzi walkę wewnętrzną z bólem, do którego bardzo trudno jest się przyzwyczaić.</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., obecnie w leczeniu ZZSK finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - leki należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
  - leki przeciwbólowe: połączenie paracetamolu i tramadolu;
  - glikokortykosteroidy (GKS) w tym stosowane miejscowo – dostawowo;
  - klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (sulfasalazyna i metotreksat).
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego:
  - zgodnie z programem lekowym B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” (odpłatność: bezpłatnie): adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, upadacytynib i tofacytynib.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, upadacytynib i tofacytynib</b></p>	<p>„Obecnie w leczeniu ZZSK adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab iksekizumab, upadacytynib i tofacytynib są w Polsce finansowane w ramach Programu lekowego leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45) – Załącznik B.36.</p> <p>Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG;</p> <p>b) z aktywną postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia [Obwieszczenie MZ].</p> <p>Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <p>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 2 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących [Obwieszczenie MZ].</p> <p>Obecnie w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, upadacytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane [Obwieszczenie MZ].</p> <p>Aktualnie w populacji chorych na ZZSK w ramach Programu lekowego B.36 refundacją objęte są leki modyfikujące przebieg choroby przy czym wyłącznie sekukinumab i iksekizumab są inhibitorami interleukiny IL-17A, a więc reprezentują leki o podobnym mechanizmie działania jak bimekizumab. Należy jednak zauważyć, iż w przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu, bimekizumabu wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem również z cytokinami IL-17F. Po objęciu refundacją w ramach Programu lekowego B.36 bimekizumab stanowiłby pierwszy lek o tak innowacyjnym (szerokim) mechanizmie działania, dostępnym dla chorych na ZZSK.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Wybrane technologie medyczne są zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych, wskazywane przez ankietowanych ekspertów klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

#### Komentarz analityka Agencji

W ramach wyboru komparatora Wnioskodawca nie uwzględnił podziału terapii pod względem linii leczenia. Warto wskazać, iż według danych NFZ ok. 87% pacjentów rozpoczyna terapię w programie lekowym za pomocą inhibitora TNF-alfa (dominująca I linia leczenia).

Zgodnie z ChPL Bimzelx, bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/k, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Dostępne w programie lekowym sekukinumab oraz iksekizumab również wykazują działanie poprzez hamowanie aktywności IL-17A.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej - Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii, w Polsce u około 10-20% aktualnie leczonych pacjentów wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego. Dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM - Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii wskazuje, że grupa pacjentów nieodpowiadających na wiele leków innowacyjnych klasyfikowana jest jako „trudna do leczenia” lub „bardzo trudna do leczenia” (do 4% chorych), jeśli stwierdza się niepowodzenie  $\geq 2$  b/tsDMARD w czasie krótszym niż 2 lata. Biorąc pod uwagę takich pacjentów, u których nie można zastosować dostępnych w programie produktów leczniczych odpowiednim komparatorem byłaby najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC). Brak jest danych klinicznych dla bimekizumabu w tak zdefiniowanej populacji docelowej.



## 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

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab; BIM), roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do podania podskórnego, stosowanego w leczeniu pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), spełniających kryteria kwalifikacji do przedłożonego programu lekowego, z refundowanymi technologiami opcjonalnymi dostępnymi w ramach programu lekowego leczenia ZZSK, tj. adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF), sekukinumabem (SEK), iksekizumabem (IKS), upadacytynibem (UPA) i tofacytynibem (TOF).

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję pierwotnych i wtórnych prac w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badań włączonych do analizy poprzez analizę istotności statystycznej i klinicznej wyników badań, ocenę homogeniczności badań klinicznych oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy – porównanie bezpośrednie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Podetap I – bazy główne (badania pierwotne i wtórne dla ocenianej interwencji względem komparatora)</b>			
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.36. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. <u>Komentarz:</u> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni	Zdefiniowana populacja jest zgodna z ChPL Bimzelx (zgodnie z ChPL w ZZSK bimekizumab stosuje się tylko u dorosłych). Należy jednak podkreślić, że biorąc pod uwagę uwzględnione kryteria wiekowe w zdefiniowanej populacji chorych (dorośli), populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym obejmuje węższą grupę chorych niż w uzgodnionym PL, gdzie brak jest kryterium kwalifikacji związanego z wiekiem. W przypadku braku badań w ściśle zdefiniowanej populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do PL, dopuszczono możliwość włączenia badań w szerszej populacji.
<b>Interwencja</b>	Bimekizumab Zgodnie z ChPL Bimzelx zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie), co cztery tygodnie.	Inna niż wymieniona.	W ramach kryteriów włączenia w opisie ocenianej interwencji uwzględniono: „Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy w czasie 16 tygodni leczenia.”. Powyższy zapis umożliwiający przerwanie leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Podetap I – bazy główne (badania pierwotne i wtórne dla ocenianej interwencji względem komparatora)</b>			
	Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy w czasie 16 tygodni leczenia.		wraz z określeniem skuteczności leczenia po 16 tygodniach nie jest w pełni zgodny z zapisami uzgodnionego PL wymagającymi monitorowanie skuteczności leczenia po 3 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) i 6 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej. Dodatkowo, należy podkreślić, że zapisy uzgodnionego PL dotyczące dawkowania, oprócz uwzględnienia dawkowania zgodnego z ChPL poszczególnych substancji czynnych (w tym ocenianej interwencji) opierają się także na rekomendacjach EULAR/ASAS.
<b>Komparator</b>	Leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.36: 1) adalimumab; 2) certolizumab pegol; 3) etanercept; 4) golimumab; 5) infliksymab; 6) sekukinumab; 7) iksekizumab; 8) upadacytynib; 9) tofacytynib. Dawkowanie leków wskazanych jako komparatory zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.	Niezgodny z założonymi.	Należy podkreślić, że zapisy uzgodnionego PL dotyczące dawkowania, oprócz uwzględnienia dawkowania zgodnie z ChPL poszczególnych substancji czynnych (w tym komparatorów) opierają się także na rekomendacjach EULAR/ASAS.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d	Brak uwag.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);</li> <li>• ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36);</li> <li>• aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);</li> <li>• objawy choroby (np. ból);</li> <li>• zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC dla stawów kręgosłupa);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	Brak uwag.
<b>Metodyka</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Podetap I – bazy główne (badania pierwotne i wtórne dla ocenianej interwencji względem komparatora)</b>			
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>2</sup> )		
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.		
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączone tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony we włączonych głównych publikacjach pełnotekstowych do danego badania.	Niezgodne z założonymi.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
<b>Podetap IIa – strona EMA (dodatkowe wyniki do badań pierwotnych)</b>			
<b>Populacja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
<b>Interwencja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
<b>Komparator</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	Brak uwag.
<b>Metodyka</b>	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>			
<b>Populacja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
<b>Interwencja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag.
<b>Komparator</b>	n/d	n/d	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Brak uwag.
<b>Metodyka</b>	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.	Brak uwag.

<sup>2</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrane komparatory względem wspólnej grupy referencyjnej (placebo).



Tabela 16. [Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
				• [Redacted]	
	• [Redacted]			• [Redacted]	
	• [Redacted]			• [Redacted]	
	• [Redacted]			• [Redacted]	

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



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

[Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

### Porównanie bezpośrednie

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library,

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. W przeszukaniach baz nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe. W bazach Medline i Embase wykorzystano dodatkowo hasła odnoszące się do metodyki badań.

W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Embase zastosowano deskryptory m.in. w celu odnalezienia haseł wykorzystanych w ramach wyszukiwania z pozycji tytułów, abstraktów lub słów kluczowych, co jednocześnie ograniczyło ilość odnalezionych danych.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych elektronicznych baz informacji medycznej.

Ponadto Wnioskodawca poszukiwał doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych doniesień naukowych.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 7 marca 2024 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy selekcji odnalezionych badań w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych na każdym etapie prac dokonało niezależnie dwóch analityków, w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej.



Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dla wnioskowanej technologii medycznej (w dniu 13.03.2024 r.) w bazie Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej populacji i interwencji oraz dodatkowo w bazach Medline i Embase wykorzystano hasła odnoszące się do metodyki badań.

W wyniku weryfikacyjnego przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono wtórne dodatkowe dowody naukowe spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- Zhou E, Wu J, Zeng K, Wang M and Yin Y (2023), Comparison of biologics and small-molecule drugs in axial spondyloarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 14:1226528. doi: 10.3389/fphar.2023.1226528.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

##### Porównanie bezpośrednie

- Badania pierwotne dla BIM:
  - BE MOBILE 2 – badanie RCT, wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu vs placebo u pacjentów z aktywną spondyloartropatią osiową – ZZSK (8 publikacji: van der Heijde 2023, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023);
  - BE AGILE<sup>16</sup> – badanie RCT, wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie fazy IIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu vs placebo u pacjentów z aktywną spondyloartropatią osiową – ZZSK (3 publikacje: van der Heijde 2020 wraz z korektą van der Heijde 2020b, ab. konf. Navarro-Compán 2022).
- Badania wtórne dla BIM:
  - Deodhar 2023 – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu w dawce 160 mg Q4W względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) biologicznych i celowanych syntetycznych u chorych na ZZSK i nr-axSpA;
  - Rudwaleit 2023 – ocena wydajności pracy u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) po leczeniu biologicznymi lub celowanymi syntetycznymi LMPCh;
  - Azadeh 2022 – ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego u pacjentów z ZZSK leczonych inhibitorami interleukiny (IL)-17;
  - Cao 2022 – porównanie skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa różnych środków biologicznych, w tym nowego inhibitora IL-6 (IL6i), inhibitora IL-23 (IL23i) i inhibitora IL-17 A/F (IL17AFi) w ZZSK;
  - Webers 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych LMPCh;
  - He 2021 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów interleukiny-17 w przewlekłych zapalnych chorobach reumatycznych, w tym ZZSK;
  - Wang 2021 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów interleukiny (IL)-17A u pacjentów z ZZSK.

##### Porównanie pośrednie

Badania dla komparatora włączone do NMA

<sup>16</sup>Dostępne są również dane długookresowe z otwartej fazy przedłużonej (OLE) badania BE AGILE (1 publikacja: Baraliakos 2022), w której wszyscy przyjmowali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie – publikacja nie spełnia kryteriów łączenia do analizy, wyniki w celach poglądowych przedstawiono w załączniku 11.3 AKL Wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki z publikacji Zhou 2023 będącej metaanalizą sieciową, w której porównano leki biologiczne i małowcząsteczkowe w osiowej spondyloartropatii, odnalezionej w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez analityków Agencji.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę pierwotnych badań klinicznych dla wnioskowanej substancji czynnej, które wykorzystano w AKL Wnioskodawcy do porównania pośredniego BIM z przyjętymi komparatorami.

[Redacted table content]



Tabela 17. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dla wnioskowanej interwencji włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [BE MOBILE 2, BE AGILE]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>BE MOBILE 2</b> <b>NCT03928743</b></p> <p>van der Heijde 2023, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma.</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 83 w 14 krajach w Azji, Europie Wschodniej (w tym 8 ośrodków w Polsce) i Zachodniej oraz w Ameryce Północnej</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, chorych z aktywną postacią choroby po kwalifikacji do badania zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej. Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją pod kątem wcześniejszego zastosowania inhibitorów TNF-alfa (tak/ nie) i regionu geograficznego (Azja, Europa Wschodnia, Europa Zachodnia, Ameryka Północna);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne.</p> <p><b>Interwencja:</b> BIM 160 mg Q4W przez 52 tyg.</p> <p><b>Komparator:</b> PLC Q4W przez 16 tyg., następnie BIM 160 mg Q4W w tyg. od 16. do 52. BIM i PLC podskórnym za pomocą wcześniej wypełnionych strzykawek o pojemności 1 ml podawał niezaślepiiony personel badania niezaangażowany w inne aspekty badania.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy mogli stosować inne niż biologiczne leczenie ratunkowe od 20. tyg. badania, według decyzji badacza, kontynuując jednocześnie stosowanie BIM.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tyg. W badaniu wyodrębniono 16. tyg. podwójnie zaślepienie okres kontrolowany placebo oraz następujący po nim 36.-tyg. okres aktywnego leczenia. Od 16. tyg. wszyscy chorzy otrzymywali BIM w dawce 160 mg co 4 tyg.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Metoda analizy wyników:</b> wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Ocena bezpieczeństwa w ramach fazy podwójnie zaślepieniej (tygodnie 0.-16.) przedstawiono dla leczonych grup, tj. chorych którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę bimekizumab lub placebo (populacja bezpieczeństwa). Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych w tyg. 0.-24. obejmuje zdarzenia niepożądane występujące u chorych którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę BIM w tym okresie.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>aktywna spondyloartropatia osiowa definiowana jako wynik BASDAI <math>\geq 4</math> i wynik całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2) <math>\geq 4</math>;</li> <li>ZZSK i spełnienie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, w tym udokumentowane radiologiczne cechy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (<math>\geq 2</math>. stopień obustronny lub <math>\geq 3</math>. stopień jednostronny);</li> <li>wcześniejsze niepowodzenie terapii <math>\geq 2</math> lekami z grupy NLPZ lub nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania NLPZ.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie <math>&gt;1</math> inhibitora TNF-alfa (chorzy którzy wcześniej stosowali inhibitor TNF musieli wykazać nietolerancję lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie stosowane w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 12 tyg.), <math>&gt;2</math> dodatkowe leki modyfikujące odpowiedź biologiczną (inne niż inhibitory TNF-alfa, w tym otrzymanie leku badanego we wcześniejszych badaniach klinicznych) bądź zastosowanie dowolnego leku modyfikującego odpowiedź IL-17;</li> <li>choroby zapalne inne niż ZZSK;</li> <li>nieswoiste zapalenie jelit w wywiadzie było dozwolone pod warunkiem, że chory nie miał żadnych aktywnych objawów podczas badania przesiewowego lub na początku badania;</li> <li>zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka w wywiadzie było dozwolone, pod warunkiem, że nie wystąpiło zaostrzenie w ciągu 6 tyg. od wizyty początkowej;</li> <li>aktywne zakażenie (oprócz zwykłego przeziębienia), rozpoznanie czynnej gruźlicy lub wysokie ryzyko zachorowania na gruźlicę, objawy fibromialgii lub choroby zwyrodnieniowej stawów, które mogą zakłócać ocenę skuteczności;</li> <li>umiarkowana ciężka lub ciężka znaczna depresja wskazana przez wynik <math>\geq 15</math> w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ)-9 podczas badania przesiewowego;</li> <li>utajona gruźlica była dozwolona pod warunkiem, że chory był poddawany odpowiedniemu leczeniu zakażenia przez <math>\geq 4</math> tyg. i nie miał dowodów hepatotoksyczności związanej z terapią (transaminaza alaninowa/ transaminaza asparaginianowa) <math>\leq 3 \times</math> GGN) przed podaniem pierwszej dawki leku badanego.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa badana (BIM): N= 221</li> <li>Grupa kontrolna (PLC): N= 111</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie wg ASAS: odsetek chorych, którzy osiągnęli 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w 16. tyg.</li> </ul> <p><b>II-rzędowe PK oceniane w rankingu hierarchicznym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź ASAS40 u chorych niestosujących TNF-alfa w wywiadzie,</li> <li>Odpowiedź ASAS20 : odsetek chorych, którzy osiągnęli 20% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS w 16. tyg.</li> <li>Odpowiedź ASAS-PR: częściową remisję ASAS definiowano jako wynik <math>\leq 2</math> jednostki dla każdej z 4 domen.</li> <li>Odpowiedź ASAS 5/6: <math>\geq 20\%</math> poprawa w 5 z 6 domen.</li> <li>Odpowiedź na leczenie wg BASDAI: zmiana wyniku BASDAI po 16 tyg. względem wartości początkowej.</li> <li>Aktywność choroby wg ASDAS: zmiana wyniku ASDAS-MI w 16 tyg. leczenia względem wartości początkowej.</li> <li>Sprawność fizyczna wg wskaźnika BASFI: średnia zmiana wyniku BASFI po 16 tyg. względem wartości początkowej.</li> <li>Nocny ból kręgosłupa wg kwestionariusza: zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa po 16 tyg. względem wartości początkowej.</li> <li>Jakość życia wg formularza ASQoL: średnia zmiana wyniku wg formularza ASQoL po 16 tyg. względem wartości początkowej.</li> <li>Zdrowie fizyczne wg kwestionariusza SF-36 PCS: średnia zmiana wyniku SF-36 PCS po 16 tyg. względem wartości początkowej.</li> <li>Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych wg skali BASMI: średnia zmiana wyniku BASMI po 16 tyg. względem wartości początkowej.</li> <li>Aktywność choroby w skali PtGADA.</li> <li>Całkowity ból kręgosłupa: wykonano na podstawie pytania 1. z kwestionariusza całkowitego i nocnego bólu kręgosłupa.</li> </ul> <p><b>Eksploracyjne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź ASAS40 u chorych z leczeniem TNF-alfa w wywiadzie.</li> <li>Zmęczenie wg BASDAI (pytanie BASDAI 1): zmęczenie nie było z góry określonym punktem końcowym, ale należało do zestawu podstawowych domen ASAS-OMERACT dla ZZSK.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poranna sztywność stawów wg BASDAI (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6).</li> <li>• Obiektywne objawy stanu zapalnego wg wskaźnika hs-CRP: zmiana wartości hs-CRP w stosunku do wartości początkowych.</li> <li>• Stan zapalny stawów krzyżowo-biodrowych wg MRI SPARCC SIJ: średnia zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ; punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych uczestniczących w badaniach cząstkowych MRI w 16. tyg.; wszystkie wyniki MRI zostały odczytane niezależnie przez dwóch centralnych ekspertów; w analizie wykorzystano średnią z wyników uzyskanych od dwóch badaczy.</li> <li>• Stan zapalny kręgosłupa wg MRI Berlin: średnia zmiana wyniku MRI Berlin; punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych uczestniczących w badaniach cząstkowych MRI w 16. tyg.; wszystkie wyniki MRI zostały odczytane niezależnie przez dwóch centralnych ekspertów; w analizie wykorzystano średnią z wyników uzyskanych od dwóch badaczy.</li> <li>• Stan zapalny przyczepów ścięgnistych wg MASES: zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych oraz całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w chwili rozpoczęcia badania.</li> <li>• Liczba obrzękniętych stawów (SJC): zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych;</li> <li>• Liczba tkliwych stawów (TJC): zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (SAE) oraz TEAE prowadzących do przerwania udziału w badaniu.</li> </ul>
<p><b>Badanie BE AGILE NCT02963506; otwarta przedłużona faza badania (OLE): NCT03355573</b>  <i>van der Heijde 2020 wraz z korektą van der Heijde 2020b, ab. konf. Navarro-Compán 2022</i>  <b>Źródło finansowania:</b>  UCB Pharma</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie dawki, fazy IIb.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 74 w 10 krajach w Europie (w tym 14 ośrodków w Polsce) i USA do 48 tyg. badania oraz 50 w 10 krajach w Europie i USA w fazie badania OLE.</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, w fazie podwójnie zaślepionej badania chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo (PLC), BIM 16 mg, 64 mg, 160 mg lub 320 mg Q4W, w stosunku 1:1:1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Pod koniec podwójnie</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• wiek w chwili wystąpienia choroby <math>&lt; 45</math> lat;</li> <li>• ZZSK rozpoznane na podstawie udokumentowanych radiologicznych cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i spełnienia zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;</li> <li>• czas trwania objawów choroby <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• aktywna spondyloartropatia osiowa definiowana jako wynik BASDAI <math>\geq 4</math> i wynik całkowitego bólu pleców (BASADAI pyt. 2) <math>\geq 4</math> na skali numerycznej NRS 0-10;</li> <li>• co najmniej jedno z następujących kryteriów: niewystarczająca odpowiedź</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie wg ASAS: odsetek chorych, którzy osiągnęli 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w 12. tyg.</li> </ul> <p><b>Pozostałe PK oceniane w rankingu hierarchicznym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź ASAS20 : odsetek chorych, którzy osiągnęli 20% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS w 16. tyg.</li> <li>• Odpowiedź ASAS-PR: częściową remisję ASAS definiowano jako wynik <math>\leq 2</math> jednostki dla każdej z 4 domen.</li> </ul>

	<p>zaślepiętej fazy badania w 12. tyg., przeprowadzono ponowną randomizację chorych do fazy badania z zaślepieniem dawki, w następujący sposób: chorych początkowo otrzymujących PLC i BIM w dawce 16 mg lub 64 mg losowo przydzielono w stosunku 1:1 do BIM w dawce 160 lub 320 mg co Q4W do 48. tyg. Chorzy w grupach otrzymujących BIM w dawce 160 i 320 mg kontynuowali ten sam schemat leczenia do 48. tyg.</p> <p>Randomizację stratyfikowano według regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Europa Wschodnia i Ameryka Północna) oraz ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie. Po zakończeniu 48 tyg. chorzy mogli kontynuować badanie w ramach fazy OLE, gdzie wszyscy włączeni otrzymywali leczenie BIM 160 mg Q4W do 252 tyg. badania niezależnie od wcześniejszego schematu dawkowania.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójnie zaślepienie do 48. tyg., następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej OLE.</p> <p><b>Interwencja:</b> do 12. tyg. badania: BIM 16 mg, 64 mg, 160 mg lub 320 mg Q4W. Do 48. tyg. badania: chorzy początkowo otrzymujący BIM w dawce 16 mg lub 64 mg → BIM w dawce 160 mg lub 320 mg Q4W. Chorzy w grupach otrzymujących BIM w dawce 160 mg i 320 mg kontynuowali ten sam schemat leczenia.</p> <p>W fazie OLE do 252 tyg. badania: BIM 160 mg Q4W.</p> <p><b>Komparator:</b> do 12. tyg. badania: PLC Q4W. Do 48. tyg. badania: chorzy początkowo otrzymujący PLC → BIM w dawce 160 mg lub 320 mg Q4W</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w 16., 24. i 36. tyg. badania, chorzy z odpowiedzią &lt;10% w stosunku do wartości początkowej, zarówno w ocenie wg chorego, jak i w numerycznej skali oceny bólu kręgosłupa, kwalifikowali się do leczenia ratunkowego za pomocą NLPZ i/lub stosowania iniekcji dostawowych w postaci kortykosteroidów, podawanych wg uznania badacza, kontynuując jednocześnie przydzieloną losowo dawkę BIM. Chorzy przegrali udział w badaniu, jeśli nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi po leczeniu ratunkowym stosowanym podczas leczenia BIM i/lub badacz uznał, że uzasadnione jest zastosowanie alternatywnego leku biologicznego.</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> 272 tyg., w tym 48 tyg. faza randomizowana (12 tyg. faza podwójnie zaślepienia a następnie faza zaślepienia pod kątem dawki) oraz następująca po tym okresie otwarta przedłużona faza badania OLE.</p>	<p>na NLPZ (zdefiniowana jako brak odpowiedzi przez ≥4 tyg. ciągłej terapii NLPZ lub brak odpowiedzi na ≥2 NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez ≥4 tyg.), brak tolerancji ≥1 NLPZ bądź przeciwwskazania do stosowania NLPZ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dozwolone było leczenie maksymalnie jednym inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, które musiało zostać przerwane, z powodu niewystarczającej odpowiedzi, braku tolerancji lub utraty dostępu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna lub objawowa choroba Leśniowskiego-Crohna lub WZJG;</li> <li>• całkowite zeszytwnienie kręgosłupa;</li> <li>• obecna lub przebyta choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>• rozpoznanie innych stanów zapalnych (np. RZS);</li> <li>• aktywne zakażenie lub zarażenie wymagające antybiotykoterapii w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia badania,</li> <li>• przewlekłe bądź nawracające zakażenie w wywiadzie lub ciężkie/ zagrażające życiu zakażenie w ciągu ostatnich 6 mies. od wizyty początkowej;</li> <li>• obecne istotne, niekontrolowane zaburzenia neuropsychiatryczne;</li> <li>• aktywne myśli samobójcze lub skuteczne zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 6 mies.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa badana (BIM 160 mg Q4W): N= 60;</li> <li>• Grupa kontrolna (PLC): N= 60;</li> <li>• Grupa badana (BIM 16 mg Q4W): N= 61;</li> <li>• Grupa badana (BIM 64 mg Q4W): N= 61;</li> <li>• Grupa badana (BIM 320 mg Q4W): N= 61;</li> <li>• OLE (BIM 160 mg): N= 255.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź ASAS 5/6: ≥20% poprawa w 5 z 6 domen.</li> <li>• Odpowiedź na leczenie wg BASDAI: zmiana wyniku BASDAI po 12 tyg. względem wartości początkowej.</li> <li>• Aktywność choroby wg ASDAS: zmiana wyniku ASDAS-CRP w 12 tyg. leczenia względem wartości początkowej.</li> <li>• Sprawność fizyczna wg wskaźnika BASFI: średnia zmiana wyniku BASFI.</li> <li>• Jakość snu: badanie wyników medycznych (MOS) w porównaniu do wartości początkowych.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena zmęczenia wg BASDAI (pytanie BASDAI 1).</li> <li>• Ocena porannej sztywności stawów wg BASDAI (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6).</li> <li>• Poprawa odpowiedzi BASDAI o ≥50% (BASDAI 50).</li> <li>• Jakość życia wg formularza ASQoL: średnia zmiana wyniku w porównaniu z wartością początkową.</li> <li>• Średnia zmiana wyniku SF-36 PCS (podsumowanie komponentu fizycznego) i MCS (podsumowanie komponentu psychicznego), w porównaniu do wartości początkowej</li> <li>• Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych wg skali BASMI: średnia zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowej.</li> <li>• Aktywność choroby w skali PtGADA.</li> <li>• Wskaźnik całkowitego bólu kręgosłupa, szyi, pleców lub bioder mierzony za pomocą pytania BASDAI 2.</li> <li>• Obiektywne objawy stanu zapalnego wg wskaźnika hs-CRP: zmiana wartości hs-CRP w stosunku do wartości początkowych.</li> <li>• Stan zapalny dla stawów krzyżowo-biodrowych wg MRI SPARCC SIJ: średnia zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ; wyjściowe MRI stawów krzyżowo-biodrowych wykonano po badaniu przesiewowym i przed pierwszym wstrzyknięciem BIM; chorzy z pozytywnym wynikiem MRI na podstawie kryteriów ASAS zostali poddani badaniu MRI stawów i kręgosłupa w 12. i 48. tyg.; wyniki MRI zostały odczytane niezależnie przez dwóch niezależnych badaczy; w analizie wykorzystano średnią z wyników uzyskanych od dwóch badaczy.</li> <li>• Stan zapalny kręgosłupa wg MRI Berlin: średnia zmiana wyniku MRI Berlin; wyjściowe MRI kręgosłupa wykonano po badaniu przesiewowym i przed pierwszym wstrzyknięciem BIM; chorzy z pozytywnym wynikiem MRI na podstawie kryteriów ASAS zostali</li> </ul>
--	---	--	---

	<p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i>.</p> <p><b>Metoda analizy wyników:</b> wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę BIM lub PLC i mieli ważny pomiar komponentów odpowiedzi ASAS na początku badania; wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę BIM lub PLC.</p>		<p>poddani badaniu MRI stawów i kręgosłupa w 12. i 48. tyg.; wyniki MRI zostały odczytane niezależnie przez dwóch niezależnych badaczy; w analizie wykorzystano średnią z wyników uzyskanych od dwóch badaczy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan zapalny przyczepów ścięgniętych wg MASES: zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych oraz całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w chwili rozpoczęcia badania.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (SAE) oraz TEAE prowadzących do przerwania udziału w badaniu.</li> </ul>
--	--	--	--

**Skróty:** BIM – bimekizumab; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; Q4W – co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); OLE – otwarta faza przedłużona (ang. open-label extension); PLC – placebo; SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. Serious Adverse Event); TEAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Emergent Adverse Effect); TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor); ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

**Skale/wskaźniki/kwestionariusze i ich definicje:**

Ocena wg Międzynarodowego Towarzystwa Spondyloartropatii (ASAS, ang. Assessment of SpondyloArthritis international Society):

W celu oceny odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria ASAS. Każdy punkt końcowy ASAS oceniany był przy użyciu skali numerycznej (NRS, ang. Numerical Rating Scale), z zakresem od 0 do 10, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlały większą ciężkość nasilenia choroby.

- ASAS40 definiowano jako odsetek chorych, którzy uzyskali  $\geq 40\%$  poprawę i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o  $\geq 2$  jednostki na skali NRS (zakres od 0 do 10) w  $\geq 3$  z 4 domen, bez pogorszenia w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.
- ASAS20 definiowano jako odsetek chorych uzyskujących poprawę o  $\geq 20\%$  i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o  $\geq 1$  jednostkę na skali NRS (zakres od 0 do 10) w  $\geq 3$  z 4 domen oraz brak pogorszenia o  $\geq 20\%$  i  $\geq 1$  jednostkę w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.
- Częściową remisję ASAS (ASAS-PR, ang. ASAS partial remission) definiowano jako wynik  $\leq 2$  jednostki dla każdej z 4 domen.
- Odpowiedź ASAS 5/6 została zdefiniowana jako  $\geq 20\%$  poprawa w 5 z 6 domen.

Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.

Wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (BASDAI, ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index):

BASDAI jest zwalidowaną miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Im większa redukcja wyniku BASDAI tym większa skuteczność leczenia. Im mniejsze nasilenie zmęczenia tym większa skuteczność leczenia. Im mniejsze nasilenie porannej sztywności tym większa skuteczność leczenia.

Skala służąca do pomiaru aktywności choroby (ASDAS, ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score):

Skala ASDAS jest zwalidowaną skalą oceny aktywności choroby składającą się z 5 domen: całkowity ból pleców (BASDAI pytanie 2), PtGADA, ból i obrzęk obwodowy (BASDAI pytanie 3), czas trwania sztywności porannej (BASDAI pytanie 6), przy czym każda domena oceniana jest na podstawie skali NRS (0–10 jednostek) i logarytmu naturalnego hs-CRP (mg/l) +1, wszystkie pomnożone przez ich wagę zgodnie z ustalonym wzorem. Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.

ASDAS-ID (ang. ASDAS inactive disease) – choroba nieaktywna zdefiniowana jako ASDAS  $< 1,3$ ;

ASDAS-CII (ang. ASDAS clinically important improvement) – klinicznie istotna poprawa definiowana jest jako redukcja wyniku w skali ASDAS o  $\geq 1,1$  w porównaniu z wartością początkową;

ASDAS-MI (ang. ASDAS major improvement) – znaczna poprawa zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali ASDAS o  $\geq 2,0$  w porównaniu z wartością początkową.

Skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej (BASFI, ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index):

Wskaźnik czynnościowego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (BASFI) służy do oceny sprawności fizycznej. Wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. Im większa redukcja wyniku BASFI tym większa skuteczność leczenia.

Kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z ZZSK (ASQoL, ang. Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire):

Wskaźnik ASQoL jest miarą oceny jakości życia wśród chorych ze spondyloartropatią osiową. ASQoL zawiera 18 domen, przy czym każda domena oceniana jest jako 1 („tak”) lub 0 („nie”), a łączny wynik waha się w zakresie od 0 do 18. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

Krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia (SF-36 ang. Short Form 36 Health Survey):

Wyniki zgłaszane przez chorych, w tym wskaźniki SF-36 PCS (podsumowanie komponentu fizycznego) i MCS (podsumowanie komponentu psychicznego), to instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych, gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają lepsze zdrowie fizyczne i samopoczucie. Im wyższy wynik SF-36 PCS tym większa skuteczność leczenia.

Skala służąca do oceny ruchomości stawów (BASMI, ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index):

Wskaźnik BASMI służy do oceny ruchomości kręgosłupa, w tym zdolności do swobodnego poruszania się chorego. Im niższy wynik w skali BASMI tym większa skuteczność leczenia.

Ocena aktywności choroby wg chorego (PtGADA, ang. Patient's Global Assessment of Disease Activity):

Składowe obejmujące ASAS40, ASAS20 i ASAS-PR były częścią globalnej oceny aktywności choroby (PtGADA). Im niższy wynik PtGADA tym większa skuteczność leczenia.

białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości (hs-CRP, ang. high-sensitivity C-reactive protein):

Wskaźnik hs-CRP służy do obiektywnej oceny stanu zapalnego. Im niższy wynik hs-CRP tym większa skuteczność leczenia.

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. magnetic resonance imaging) stawu krzyżowo-biodrowego (SIJ, ang. sacroiliac joint) metodą Kanadyjskiego Konsorcjum Badawczego Spondyloartropatii (SPARCC, ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada):

Wyniki MRI SPARCC SIJ mieszczą się w zakresie od 0 do 72. Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny SIJ, a zmiany ujemne oznaczają poprawę.

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. magnetic resonance imaging) Berlin:

Wyniki MRI Berlin mieszczą się w zakresie od 0 do 69. Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny kręgosłupa, a zmiany ujemne oznaczają poprawę.

Skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych (MASES, ang. Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score):

Wskaźnik MASES służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych, przy czym wynik MASES>0 oznacza występowanie zapalenia przyczepów ścięgniętych, a MASES=0 jego brak. Im wyższa częstość występowania odpowiedzi MASAS=0 tym większa skuteczność leczenia. Im mniejsza częstość występowania odpowiedzi MASAS>0 tym większa skuteczność leczenia.

Liczba obrzękniętych stawów (SJC, ang. swollen joint count) i liczba bolesnych stawów (TJC, ang. tender joint count):

SJC i TJC oceniono za pomocą zbadania 44 stawów pod kątem obrzęku i tkliwości górnej części ciała (4 stawy), kończyny górnej (26 stawów) i kończyny dolnej (14 stawów), z oceną równą 0 (SJC=0: brak obrzęku; TJC=0: brak tkliwości) lub 1 (SJC>0: wykrywalne zgrubienie błony maziowej; TJC>0: tkliwość). Im wyższa częstość występowania odpowiedzi SIJ=0 lub TJC=0 tym większa skuteczność leczenia. Im mniejsza częstość występowania odpowiedzi SIJ>0 lub TJC>0 tym większa skuteczność leczenia.

Badanie wyników medycznych (MOS, ang. Medical Outcomes Study):

Skala MOS (12 pozycji na skali) dot. jakości snu, gdzie im niższy wynik tym większa skuteczność leczenia.

W obu badaniach dla ocenianej interwencji populację stanowili chorzy w wieku  $\geq 18$  r.ż., z aktywną spondyloartropatią osiową definiowaną jako wynik BASDAI  $\geq 4$  i wynik całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2)  $\geq 4$  na skali numerycznej (NRS) 0-10, z ZZSK spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Kryteria włączenia obejmowały także niewystarczającą odpowiedź na  $\geq 2$  NLPZ, przy czym należy podkreślić, że w badaniu BE MOBILE 2 nie podano ilości stosowanych NLPZ w leczeniu towarzyszącym w chwili rozpoczęcia badania, natomiast w badaniu BE AGILE chorzy, którzy stosowali 2 NLPZ stanowili pojedyncze przypadki (w grupie BIM 160 mg Q4W był to 1 pacjent). W obu badaniach randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją na podstawie m.in. regionu geograficznego, gdzie w badaniu BE MOBILE 2 pacjenci z Europy Wschodniej i Zachodniej stanowili większość w obu ramionach leczenia, w badaniu BE AGILE nie podano takich informacji natomiast wskazano, że rasa biała (kaukaska) stanowiła blisko 95-100% wszystkich chorych włączonych do badania.

Zestawienie najważniejszych, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, danych demograficznych i klinicznych populacji z badań dla ocenianej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach pierwotnych dla wnioskowanej interwencji [BE MOBILE 2, BE AGILE]**

Charakterystyka	BE MOBILE 2		BE AGILE					OLE – BIM 160 mg <sup>^^</sup> , N=255
	BIM (160 mg Q4W), n=221	PLC, n=111	PLC, n=60	BIM (16 mg Q4W), n=61	BIM (64 mg Q4W), n=61	BIM (160 mg Q4W), n=60	BIM (320 mg Q4W), n=61	
Wiek, lata, średnia (SD)	41,0 (12,1)	39,2 (12,6)	39,7 (10,3)	43,3 (12,6)	40,4 (10,9)	42,4 (13,1)	45,0 (11,4)	41,8 (11,4)
Mężczyźni, n (%)	160 (72,4)	80 (72,1)	49 (81,7)	53 (86,9)	52 (85,2)	52 (86,7)	50 (82,0)	217 (85,1)
Liczba chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność HLA-B27*, n (%)	191 (86,4)	93 (83,8)	57 (95,0)	51 (83,6)	56 (91,8)	52 (86,7)	54 (88,5)	232 (91,0)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów axSpA/ZZSK, średnia (SD) [lata]	14,2 (11,0)	11,9 (8,6)	14,1 (8,4)	16,2 (10,6)	12,4 (8,3)	14,8 (10,3)	15,3 (10,6)	12,1 (0,2; 47,2)
Czas od pierwszego rozpoznania axSpA/ZZSK, średnia (SD) [lata]	6,7 (8,3)	5,7 (6,9)	6,6 (7,2)	8,0 (9,4)	7,3 (7,8)	8,8 (9,2)	8,8 (8,8)	4,6 (0,0; 37,3)
BASDAI, średnia (SD)	6,5 (1,3)	6,5 (1,3)	6,5 (1,4)	6,7 (1,4)	6,7 (1,3)	6,3 (1,3)	6,5 (1,6)	6,4 (1,4)
ASDAS, średnia (SD)	-	-	3,8 (0,9)	3,9 (0,7)	4,2 (0,8)	3,9 (0,8)	3,9 (0,7)	-
Poranna sztywność (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6)**, średnia (SD)	6,7 (1,9)	6,8 (1,6)	-	-	-	-	-	-
Całkowity ból kręgosłupa**, średnia (SD)	7,1 (1,6)	7,2 (1,2)	7,0 (1,7)	7,2 (1,9)	7,4 (1,6)	6,6 (2,0)	7,3 (1,5)	7,0 (1,8)
Stosowanie inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie <sup>^</sup> , n (%)	37 (16,7)	17 (15,3)	7 (11,7)	8 (13,1)	7 (11,5)	7 (11,7)	5 (8,2)	29 (11,4)
Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin***, średnia (SD)	3,8 (5,3) <sup>#</sup>	3,3 (4,9) <sup>##</sup>	-	-	-	-	-	-
Wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ***, średnia (SD)	7,4 (10,7) <sup>###</sup>	5,8 (7,7) <sup>##</sup>	-	-	-	-	-	-

Leczenie towarzyszące stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	NLPZ	180 (81,4)	85 (76,6)	1=51 (85,0), 2=2 (3,3)	1=53 (86,9), 2=3 (4,9)	1=50 (82,0), 2=1 (1,6)	1=54 (90,0), 2=1 (1,7)	1=56 (91,8), 2=1 (1,6)	232 (91,0)
	glikokortykosteroidy	15 (6,8)	8 (7,2)	-	-	-	-	-	23 (9,0)
	ksLMPCh	47 (21,3)	19 (17,1)	13 (21,7)	9 (14,8)	18 (29,5)	18 (30,0)	21 (34,4)	67 (26,3)

**Skróty:** ASDAS – skala służąca do pomiaru aktywności choroby (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); axSpA – spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis); BASDAI – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); BIM – bimekizumab; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; Q4W – co 4 tygodnie (ang. every 4 weeks); OLE – otwarta faza przedłużona (ang. open-label extension); PLC – placebo; SIJ – staw krzyżowo-biodrowy (ang. sacroiliac joint); SPARCC – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada); TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor); ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

\*marker genetyczny zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

\*\*część pierwszorzędowego punktu końcowego

\*\*\*dotyczy chorych z wynikiem badania MRI

#N=82

##N=45

###N=83

^w badaniu BE MOBILE 2 definiowano jako chorych z nietolerancją lub u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa stosowanych w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 12 tygodni

^^analiza bezpieczeństwa; wszystkie dane podano dla wartości wyjściowych w tygodniu 0., a nie dla początkowych wartości z badania OLE (48 tyg.)

## Ocena homogeniczności badań włączonych do NMA

### Metodyka



### Charakterystyka populacji



### Punkty końcowe



#### 4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT dla ocenianej interwencji (BE MOBILE 2, BE AGILE) zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność. Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniano w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i nadano mu jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego oceniono jako niskie w zakresie wszystkich domen. Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę poszczególnych badań RCT w rozdziale 3.7. AKL Wnioskodawcy.

W badaniach RCT dla komparatorów włączonych do NMA użyto 7-punktowej listy kontrolnej York CRD dla RCT, obecnie zalecanej przez NICE.

Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę poszczególnych badań RCT w rozdziale 4.7. AKL Wnioskodawcy.

Analizę jakości opracowań wtórnych włączonych do AKL Wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie skali AMSTAR 2 i wykazano, że charakteryzują się one w większości bardzo niską jakością. Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę poszczególnych przeglądów systematycznych w rozdziale 11.11. AKL Wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła weryfikację i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny jakości badań.

**Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:**

**NMA:**

**Pozostałe ograniczenia:**

- „Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów”.
- „Część wyników z badania BE MOBILE 2 nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono m.in. dane pochodzące z dokumentu EMA EPAR 2023 czy z abstraktów konferencyjnych.”
- „Część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy post-hoc. W raporcie uwzględniono dane z analiz post-hoc gdyż w ramach takiej analizy analizowano w badaniu BE AGILE m.in. poprawę odpowiedzi BASDAI o  $\geq 50\%$  (BASDAI 50) czyli punkt końcowych o kluczowym znaczeniu klinicznym biorąc pod uwagę zapisy wnioskowanego programu lekowego.”
- „Dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami przedstawionymi w głównych publikacjach do badań a danymi przedstawionymi np. w dokumencie EMA EPAR 2023. Przyczyna rozbieżności jest nieznana. W takiej sytuacji jako nadrzędne źródło traktowano publikacje do badań włączonych.”
- „Ograniczenia badania BE AGILE obejmują stosunkowo krótki okres kontrolny placebo wynoszący 12 tygodni, małą liczbę chorych w grupie BIM ze względu na charakter projektu badania, oraz dostępność danych MRI jedynie dla małej grupy chorych.”
- „W przypadku fazy OLE ograniczeniem jest brak aktywnego komparatora bimekizumabu lub placebo podczas fazy OLE. Placebo podawano jedynie do 12. tygodnia, po czym wszyscy chorzy otrzymywali 160 mg lub 320 mg bimekizumabu co 4 tygodnie. Ograniczeniem fazy OLE jest także brak badania MRI po 48. tygodniu w celu oceny długoterminowego wpływu bimekizumabu na aktywne zapalenie kręgosłupa i stawu krzyżowo-biodrowego. Ponadto, podobnie jak w przypadku większości badań II fazy dotyczących ZZSK, w trakcie badania nie wykonano zdjęć rentgenowskich kręgosłupa, w związku z czym nie można było ocenić wpływu bimekizumabu na progresję zmian w obrębie kręgosłupa.”

**Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:**

- Należy mieć na uwadze ograniczenia wyników zgłaszanych przez samych pacjentów w formułowaniu wniosków dotyczących skuteczności, w tym punktów końcowych BASDAI, ASDAS PtGADA, BASFI, SF-36, które opierają się w całości lub częściowo na subiektywnej ocenie dokonywanej przez pacjenta.



- Analizując pierwotne badania dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na ZZSK, z uwagi na publikację wyników badania BE MOBILE 2 w 2023 r., w znacznej większości włączonych do AKL Wnioskodawcy przeglądów systematycznych dla BIM uwzględniono tylko 1 badanie II fazy (BE AGILE). Biorąc pod uwagę, że włączone przeglądy w większości przypadków nie zawierają szerszego zakresu danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa BIM w ZZSK oraz to, że jakość przeglądów systematycznych włączonych do AKL Wnioskodawcy oceniono jako niską lub bardzo niską, wnioskowanie na podstawie wtórnych dowodów naukowych jest ograniczone.
- Rozpoczęcie włączania pacjentów do badania BE AGILE (pierwsze opublikowane badanie dla BIM) zgodnie z danymi z bazy ClinicalTrials.gov<sup>18</sup> nastąpiło w październiku 2016 r. (do badania BE MOBILE 2 w kwietniu 2019 r.). Warto wskazać, że przykładowo adalimumab w leczeniu ZZSK został zarejestrowany w 2006 roku (decyzja Komisji 01.06.2006 r.<sup>19</sup>), a sekukinumab w leczeniu ZZSK został zarejestrowany w 2015 roku (decyzja Komisji 19.11.2015 r.<sup>20</sup>). Tym samym istniała możliwość uwzględnienia aktywnego komparatora w badaniach.
- W obu badaniach BE MOBILE 2 i BE AGILE dozwolone było leczenie maksymalnie jednym inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, które musiało zostać przerwane z powodu m.in. niewystarczającej odpowiedzi lub braku tolerancji. Dodatkowo w badaniu BE MOBILE 2 nie włączano pacjentów leczonych >2 lekami modyfikującymi odpowiedź biologiczną bądź leczonych IL-17. Pacjenci Ci mogą zostać włączeni do leczenia BIM w ramach ocenianego programu lekowego. Brak jest dostępnych dowodów najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BIM u pacjentów po leczeniu biologicznym >1 TNF-alfa lub leczeniu IL-17 i leczeniu >2 lekami modyfikującymi odpowiedź biologiczną, w tym inhibitorem JAK.
- W wytycznych klinicznych wskazano, że inhibitory IL-17, do których należy również oceniany bimekizumab, stanowią alternatywę dla inhibitorów TNF-alfa jako początkowej terapii biologicznej w ZZSK. Należy jednak przy tym podkreślić, że w przypadku porównania wymienionych wyżej dwóch grup leków istnieje znacznie więcej dowodów naukowych na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF-alfa (wcześniej zarejestrowanego komparatora) niż IL-17.

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

<sup>18</sup> [A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Different Doses of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis - Study Results - ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02705574) [dostęp: 10.04.2024 r.]

<sup>19</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/humira-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/humira-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 10.04.2024 r.]

<sup>20</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/cosentyx-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/cosentyx-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 10.04.2024 r.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:**

**NMA:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:**

[Redacted text block]

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Z uwagi na nieodnalezienie badań bezpośrednio porównujących BIM z przyjętymi komparatorami, w poniższym rozdziale przedstawiono, zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania pośredniego

Analitycy Agencji zweryfikowali także wyniki porównań bezpośrednich dla ocenianej interwencji (BIM) względem PLC z badań BE MOBILE 2 i BE AGILE na podstawie publikacji pełnotekstowych i abstraktów i nie zgłaszają uwag do poprawności i zakresu przedstawionych danych. Odstąpiono jednak od przedstawienia w niniejszej AWA wyników wyżej wymienionych badań, gdyż PLC nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej technologii medycznej w rozpatrywanej populacji chorych. Ponadto należy zauważyć, iż badania te zostały uwzględnione w NMA opisanej w poniższym rozdziale. Wyniki dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem PLC znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 6.

Wyniki z przeglądów systematycznych dla ocenianej interwencji przedstawiono skrótowo w dodatkowych informacjach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niniejszej AWA. Odstąpiono od przedstawienia wyników z publikacji Rudwaleit 2023, która według przyjętych kryteriów selekcji badań nie powinna być włączona do AKL Wnioskodawcy z uwagi na brak uwzględnienia w metodyce badania oceny kluczowych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji u chorych z ZZSK. Dodatkowo odstąpiono od przedstawienia w niniejszej AWA wyników z publikacji Deodhar 2023, w której opisano wyniki metaanalizy sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy i przeprowadzonej na podstawie badań zidentyfikowanych w wyniku przeglądu systematycznego zaktualizowanego 10 stycznia 2023 r. Charakterystykę i wyniki przeglądów systematycznych włączonych do AKL Wnioskodawcy przedstawiono w załącznikach w rozdziale 11.10. Dodatkowo przedstawiono wyniki z publikacji Zhou 2023 odnalezionej w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez analityków Agencji.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]





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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted content]





█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa włączonych do AKL Wnioskodawcy przeglądów systematycznych, w których dokonano metaanalizy danych z badań oceniających inhibitory IL-17 (w tym BIM) w leczeniu chorych na ZZSK. Należy zauważyć, iż we wszystkich włączonych przeglądach uwzględniono dla BIM tylko 1 badanie II fazy (BE AGILE, NCT02963506) [van der Heijde 2020].

#### Azadeh 2022

Do przeglądu włączono 13 badań, w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE). Ryzyko niektórych zdarzeń niepożądanych związanych układem immunologicznym u chorych leczonych inhibitorami IL-17 było istotnie większe niż w grupie placebo, w tym zakażeń i zarażeń (różnica ryzyka RD=0,09; p=0,02), zapalenia nosogardzieli (RD=0,04; p<0,001), zakażeń oportunistycznych (RD= 0,01; p=0,04) i neutropenii (RD=0,04, p=0,03). Wyniki metaanalizy wskazują, że u chorych na ZZSK stosujących inhibitory IL-17 występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń błony śluzowej i zakażeń grzybiczych, w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i kandydozy. Wyniki analiz nie były statystycznie istotne dla innych zaburzeń immunologicznych, takich jak nadwrażliwość (w tym alergii i chorób skóry), nowotwory złośliwe oraz niektóre zaburzenia hematologiczne, takie jak leukopenia i małopłytkowość.

#### Cao 2022

Do przeglądu włączono 43 badania, w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE). Wyniki NMA wskazują, że inhibitor IL17A/F, (tj. bimekizumab) wiąże się z najwyższym wskaźnikiem odpowiedzi ASAS40 (SUCRA = 91,4%) i ASAS20 (SUCRA = 92,5%), podczas gdy inhibitory IL-6 i IL-23 powodują najniższy wskaźnik odpowiedzi ASAS40 (odpowiednio SUCRA = 6,6% i 19,9%). Z wyjątkiem inhibitorów IL-6 [RR=0,60 (95% CI: 0,22; 1,67) dla odpowiedzi ASAS40 i RR=1,36 (95% CI: 0,71; 2,58) dla ASAS20] oraz inhibitorów IL-23 [RR=0,98 (95% CI: 0,68; 1,40) dla ASAS40 i RR=0,91 (95% CI: 0,70; 1,19) dla ASAS20], wszystkie leki biologiczne wykazały istotnie statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi ASAS niż placebo. Dla w pełni ludzkich przeciwciał monoklonalnych TNF-alfa wykazano najwyższą skuteczność w zakresie supresji aktywności choroby

(SUCRA = 77,4%) i poprawy funkcjonowania (SUCRA = 68,8%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między lekami biologicznymi a PLC w zakresie tolerancji lub bezpieczeństwa u chorych z ZZSK.

### Webers 2022

Do przeglądu włączono 148 publikacji (91 artykułów i 57 abstraktów konferencyjnych), w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE). Skuteczność SEK i IKS wykazano dla chorych niestosujących uprzednio inhibitorów TNF-alfa i chorych wykazujących niedostateczną odpowiedź na inhibitory TNF-alfa. Inhibitory IL-23 i IL-12/23 (ryzankizumab/ustekinumab) nie wykazały istotnych korzyści. W ramach przeglądu potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów IL-17 u chorych na ZZSK, podczas gdy dla inhibitorów IL-23 i IL-12/23 nie wykazano znaczących korzyści w leczeniu axSpA.

### He 2021

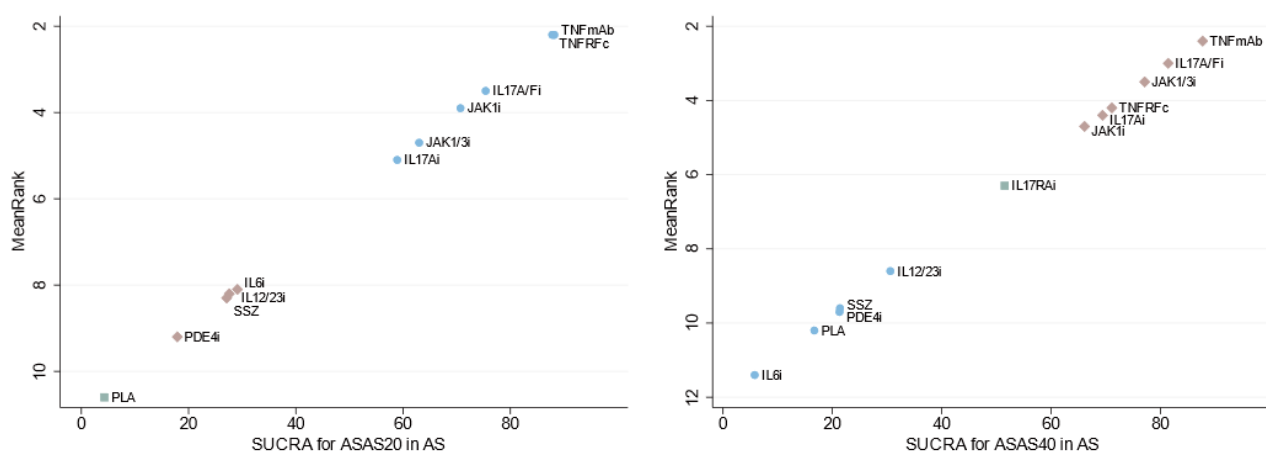
Do analizy włączono 9 RCT dla chorych na ZZSK, w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE). W odniesieniu do skuteczności klinicznej, zbiorcza analiza wykazała, że inhibitory interleukiny-17 (w tym BIM) miały wyższy wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego ASAS40 ( $p < 0,05$ ) i drugorzędowego punktu końcowego ASAS20 ( $p < 0,05$ ) u chorych na ZZSK w porównaniu do placebo. Ponadto u chorych z ZZSK stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia i zakażeń ( $p < 0,05$ ). Wyniki analizy potwierdzają skuteczność inhibitorów IL-17 w leczeniu ZZSK, zwłaszcza u osób wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

### Wang 2021

Do analizy włączono 10 RCT, w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE). Wyniki metaanalizy wykazały, że inhibitory IL-17A wykazują skuteczność w leczeniu ZZSK (istotnie wpływają one na poprawę klinicznych oznak i objawów ZZSK). Wykazano, że w porównaniu do placebo inhibitory IL-17A istotnie poprawiają wskaźnik odpowiedzi ASAS20 (OR=2,58;  $p < 0,01$ ) i ASAS40 (OR=2,80;  $p < 0,01$ ) oraz zwiększają istotnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,23;  $p=0,03$ ) i zapalenia nosogardzieli (OR=1,72;  $p < 0,01$ ), ale nie zwiększają istotnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=0,87;  $p=0,60$ ). Wykazano, że inhibitory IL-17A wpływają na kontrolę aktywności choroby mierzoną na podstawie wskaźnika BASDAI [zmniejszenie wyniku BASDAI, MD=-1,13; 95% CI (-1,72; -0,55,  $p < 0,01$ )]. Bezpieczeństwo inhibitorów IL-17A powinno być nadal oceniane w badaniach o większej liczebności i z dłuższym okresem obserwacji.

### Zhou 2023

Do analizy włączono 57 RCT, w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE). Wyniki metaanalizy w podgrupach pacjentów z AS i nr-axSpA wykazały, że biorąc pod uwagę skuteczność odpowiedzi ASAS20 i ASAS40, sześć terapii (w tym bimekizumab jako lek z grupy IL17A/Fi) były skuteczniejsze niż placebo u pacjentów z AS. TNFmAb uznano za najskuteczniejszą metodę leczenia pacjentów z SA we wszystkich ocenianych wynikach skuteczności w tej metaanalizie sieciowej. IL17A/Fi (bimekizumab) okazał się również obiecującym wyborem, skutecznie równoważącym skuteczność i bezpieczeństwo, na co wskazuje jego pozycja w prawym górnym rogu dwuwymiarowych wykresów rankingowych przedstawionych poniżej.



**Wykres 1. Wyniki ASAS20, ASAS40 grup leków stosowanych u pacjentów z AS w postaci wykresu rankingowego [Zhou 2023]**

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

##### **Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Bimzelx):**

###### **Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Bimzelx jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

###### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

###### *Klinicznie istotne czynne zakażenia*

Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania bimekizumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem albo stwierdzonym w wywiadzie nawracającym zakażeniem. Nie wolno rozpoczynać leczenia bimekizumabem u pacjentów z jakimikolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia. Pacjentów leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem. W przypadku wystąpienia u pacjenta zakażenia, należy uważnie go monitorować. Jeśli zakażenie stanie się ciężkie lub nie będzie reagować na standardową terapię, należy przerwać leczenie do momentu ustąpienia zakażenia.

###### *Ocena w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia*

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy ocenić czy pacjent nie jest zakażony gruźlicą. Nie należy podawać bimekizumabu pacjentom z czynną gruźlicą. Należy obserwować pacjentów przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie utajoną albo czynną gruźlicę i u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego cyklu leczenia, należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania bimekizumabu.

###### *Nieswoiste zapalenie jelit*

Zgłaszano przypadki nowo występującego nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit po zastosowaniu bimekizumabu. Nie zaleca się stosowania bimekizumabu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia występującego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit należy przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

###### *Nadwrażliwość*

Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

###### *Szczepienia*

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich dla danego wieku szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Pacjentom leczonym bimekizumabem nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Pacjenci leczeni bimekizumabem mogą przyjmować szczepionki inaktywowane, czyli niezawierające żywych drobnoustrojów. Zdrowe osoby, które przyjęły pojedynczą dawkę 320 mg bimekizumabu na dwa tygodnie przed szczepieniem z zastosowaniem inaktywowanej szczepionki sezonowej przeciwko grypie, wykazywały podobną odpowiedź immunologiczną jak osoby, które nie przyjmowały bimekizumabu przed szczepieniem.

###### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

###### *Kobiety w wieku rozrodczym*

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia.

###### *Ciąża*

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój



zarodkowy/płodowy, poród ani rozwój pourodzeniowy. Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania produktu Bimzelx w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimekizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Bimzelx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Nie oceniano wpływu bimekizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność

### Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą ślepej próby i otwartych badaniach klinicznych bimekizumabem leczono łącznie 4821 pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową (ang. nr-axSpA i AS [nieradiograficzna postać spondyloartropatii osiowej i spondyloartropatia osiowa]), stanowiących 8733,0 pacjento-lat narażenia. Spośród nich ponad 3900 pacjentów było leczonych bimekizumabem przez co najmniej rok. Generalnie, profil bezpieczeństwa bimekizumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w spondyloartropatii osiowej były zakażenia górnych dróg oddechowych (16,3%) i kandydoza jamy ustnej (3,7%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

**Tabela 29. Działania niepożądane obserwowane często i bardzo często zidentyfikowane w badaniach klinicznych [ChPL Bimzelx]**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Kandydoza jamy ustnej	Często
	Zakażenia grzybicze	
	Zakażenia ucha	
	Zakażenia wirusem opryszczki pospolitej	
	Kandydoza jamy ustnej i gardła	
	Zapalenie żołądka i jelit	
Zapalenie mieszków włosowych		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Zapalenie skóry i wyprysk	
	Trądzik	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia* Zmęczenie	Często

\*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 PsA i axSpA (nr-axSpA i AS) były podobne do wartości obserwowanych w przypadku łuszczycy plackowatej, z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej i części ustnej gardła u pacjentów leczonych bimekizumabem, które były niższe i wynosiły odpowiednio 2,3% i 0% w PsA i 3,7% i 0,3% w przypadku axSpA w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej placebo.

#### Nadwrażliwość

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

### Immunogenność

Do 52. tygodnia około 44% pacjentów z AS leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) miało przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród pacjentów z przeciwciałami przeciwko lekowi około 44% (20% wszystkich pacjentów leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Bimzelx przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bimzelx.

### **VigiBase**

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>21</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 12.03.2024 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) od czasu wprowadzenia leku na rynek to 1 015.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: infekcje i zarażenia pasożytnicze (w tym kandydoza jamy ustnej – 209 przypadków, infekcje grzybicze – 46 przypadków, COVID-19 – 22 przypadki), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym ból w miejscu wstrzyknięcia – 66 przypadków, zmęczenie – 40 przypadków, nieskuteczność leku – 37 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ( w tym łuszczyca – 73 przypadki, wyprysk – 44 przypadki, świąd – 42 przypadki).

### **ADRReports**

W europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA odnaleziono informację na temat podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lek Bimzelx, które przedstawiono poniżej.

**Tabela 30. Działania niepożądane dla leku Bimzelx na podstawie danych EudraVigilance**

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	269
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	132
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	131
Zaburzenia żołądka i jelit	96
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	63
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	40
Zaburzenia układu nerwowego	40
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	34
Badania diagnostyczne	24
Kwestie związane z produktem	23
Zaburzenia naczyniowe	16
Procedury medyczne i chirurgiczne	15
Zaburzenia w obrębie oka	15
Zaburzenia serca	14
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	11
Zaburzenia psychiatryczne	10
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7

<sup>21</sup><http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 12.03.2024 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	7
Zaburzenia układu immunologicznego	7
Zaburzenia ucha i błędnika	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6
Uwarunkowania społeczne	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1

Z danych na dzień 10.03.2024<sup>22</sup> r. wśród chorych stosujących lek Bimzelx (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z infekcjami i zarażeniami pasożytnicze – 269; zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej – 132 oraz zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 131.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab; BIM), roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do podania podskórnego, stosowanego w leczeniu pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), spełniających kryteria kwalifikacji do przedłożonego programu lekowego, z refundowanymi technologiami opcjonalnymi

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi głównym celem terapeutycznym w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową, do której zaliczamy również ZZSK, jest maksymalizacja jakości życia związanej ze stanem zdrowia poprzez kontrolę objawów i stanu zapalnego, zapobieganie postępującym uszkodzeniom strukturalnym oraz zachowanie/normalizację funkcji i uczestnictwa w życiu społecznym.

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

#### Porównanie bezpośrednie

- Badania pierwotne dla BIM:
  - BE MOBILE 2 – badanie RCT, wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu vs placebo u pacjentów z aktywną spondyloartropatią osiową – ZZSK (8 publikacji: van der Heijde 2023, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023);
  - BE AGILE<sup>23</sup> – badanie RCT, wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie fazy IIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu vs placebo u pacjentów z aktywną spondyloartropatią osiową – ZZSK (3 publikacje: van der Heijde 2020 wraz z korektą van der Heijde 2020b, ab. konf. Navarro-Compán 2022).
- Badania wtórne dla BIM:
  - Deodhar 2023 – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu w dawce 160 mg Q4W względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) biologicznych i celowanych syntetycznych u chorych na ZZSK i nr-axSpA;
  - Rudwaleit 2023 – ocena wydajności pracy u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) po leczeniu biologicznymi lub celowanymi syntetycznymi LMPCh;
  - Azadeh 2022 – ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego u pacjentów z ZZSK leczonych inhibitorami interleukiny (IL)-17;
  - Cao 2022 – porównanie skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa różnych środków biologicznych, w tym nowego inhibitora IL-6 (IL6i), inhibitora IL-23 (IL23i) i inhibitora IL-17 A/F (IL17AFi) w ZZSK;

<sup>22</sup> Number of Individual Cases for a selected Reaction Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for BIMZELX (up to 10/03/2024) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 12.03.2024 r.]

<sup>23</sup>Dostępne są również dane długookresowe z otwartej fazy przedłużonej (OLE) badania BE AGILE (1 publikacja: Baraliakos 2022), w której wszyscy przyjmowali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie – publikacja nie spełnia kryteriów łączenia do analizy, wyniki w celach poglądowych przedstawiono w załączniku 11.3 AKL Wnioskodawcy

- Webers 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych LMPCh;
- He 2021 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów interleukiny-17 w przewlekłych zapalnych chorobach reumatycznych, w tym ZZSK;
- Wang 2021 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów interleukiny (IL)-17A u pacjentów z ZZSK.

Porównanie pośrednie

Badania dla komparatora włączone do NMA

[Redacted text block]

Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki z publikacji Zhou 2023 będącej metaanalizą sieciową, w której porównano leki biologiczne i małocząsteczkowe w osiowej spondyloartropatii, odnalezionej w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez analityków Agencji.

[Redacted text block]

**Wyniki analizy skuteczności**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted text block]

### Ograniczenia

Do głównych ograniczeń AKL Wnioskodawcy należy brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Z uwagi na powyższe na podstawie włączonych RCT dla interwencji i komparatora Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie [Redacted text]

[Redacted text block]

W ramach ograniczeń należy również wskazać, że m.in. adalimumab w leczeniu ZZSK został zarejestrowany w 2006 roku (decyzja Komisji 01.06.2006 r.), a sekukinumab w leczeniu ZZSK został zarejestrowany w 2015 roku (decyzja Komisji 19.11.2015 r.). Tym samym istniała możliwość uwzględnienia aktywnego komparatora w badaniach.

## 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

##### Cel analizy

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce bimekizumabu (BIM) w leczeniu chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA).

##### Porównywane interwencje

W ramach CMA, bimekizumab (BIM) porównano z: adalimumabem (ADA); certolizumabem pegol (CER); etanerceptem (ETA); golimumabem (GOL); infliksymabem (INF); iksekizumabem (IKS); sekukinumabem (SEK); tofacytynibem (TOF) i upadacytynibem (UPA) stosowanymi w ramach programu lekowego B.36.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

##### Model

Wnioskodawca przedłożył model Markowa wykonany w programie Microsoft Excel, przystosowany do warunków polskich. W analizie wykorzystano model niejednorodny, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 3 miesiące. Wnioskodawca nie zastosował korekty połowy cyklu, aby uwzględnić częstotliwości monitorowania leczenia i zmianę leczenia w programie.



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Podstawowe wartości wejściowe dot. pacjentów w modelu: wiek początkowy i średnia masa ciała określono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania BE MOBILE 2. Odsetek mężczyzn określono na podstawie danych NFZ.

#### Skuteczność kliniczna

Uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu oszacowano na podstawie średniego poziomu odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tyg. terapii zgodnie z danymi z badania BE MOBILE 2, natomiast prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi w II cyklu określono przy wykorzystaniu danych o odsetku chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach terapii BIM z badania BE MOBILE 2.

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku określono w oparciu o połączone dane dot. bezpieczeństwa BIM z badań klinicznych fazy II i III w leczeniu pacjentów z spondyloartropatią osiową.

Ryzyko zgonu określono na podstawie danych GUS biorąc pod uwagę zwiększoną śmiertelność chorych na ZZSK względem populacji generalnej biorąc uwzględniając wyniki szwedzkiego ogólnonarodowego badania populacyjnego nt. śmiertelności pacjentów z ZZSK<sup>25</sup>.

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednio medyczne (kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne):

- koszty leków;
- koszty podania leków.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych. Koszty poszczególnych substancji wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ i danych przetargowych. Przyjęto brak kosztu podania leków podawanych podskórnie i doustnie. Koszt podania leków stosowanych dożylnie określono na podstawie kosztu hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu.

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność przyjęto na poziomie 0,64 (określonego za pomocą kwestionariusza EQ-5D) uwzględniając wyniki pracy porównującej skale EQ-5D, SF-6D i skalę oceny dobrostanu u pacjentów z ZZSK<sup>26</sup>.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

<sup>25</sup> Exarchou S, Lie E, Lindström U, I in., Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1466-72.

<sup>26</sup> Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun;66(6):771-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1954676/pdf/771.pdf> [Dostęp: 21.03.2024 r.]



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy dla porównania BIM vs IL-17i i JAKi



[Redacted text block]

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy dla porównania BIM vs iTNF alfa



[Redacted text block]

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartości ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi zero z odpowiednimi komparatorami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej – progowa cena zbytu netto

Kategoria	SEK	TOF	IKS	UPA	ADA	ETA	INF	GOL	CER
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Bimzelx [PLN]									

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości BIM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

## 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze uwzględnione przez Wnioskodawcę w ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Szczegółowe uzasadnienie zakresu zmienności przedstawiono w poszczególnych częściach AE Wnioskodawcy.

Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości Wnioskodawcy

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	
1	Stopa dyskonta kosztów	0,05	alter	0%
2	Horyzont czasowy (lata)	59,6	alter 1	5
3			alter 2	20
4	Średni wiek wejścia do modelu (lata)	40,4	min	39,1
5			max	41,7
6	Odsetek mężczyzn	0,70488751	alter	72,3%
7	Ryzyko zgonu chorych na ZZSK względem populacji generalnej	1,618533747	min	1,40
8			max	1,87
9				
10				
11	Udziały ETA w postaci proszku w łącznym zużyciu etanerceptu	0,025363024	min	2,3%
12			max	2,7%
13	Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu	0,470588235	alter 1	35,7%
14			alter 2	46,6%
15			alter 3	37,9%
16	Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu	0,448375	alter 1	30,8%
17			alter 2	37,8%
18	Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku	0,031682285	min	2,5%
19			max	4,0%
20	Koszt dożylnego podania leku w ramach PL [PLN]	486,72	alter	108,16
21				
22				
23	Naliczanie kosztu podskórnego podania leku	brak	alter 1	pierwsze podanie
24			alter 2	wszystkie podania





**Rysunek 9. Wykres radarowy - bezwzględne inkrementalne koszty całkowite**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

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	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Bimzelx (bimekizumab) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Dla porównania BIM vs komparatory przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
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	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu wartości użyteczności. Przyjęte wartości nie mają wpływu na wyniki analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (jednokierunkowa i analiza scenariuszy).

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

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Bimzelx (bimekizumab) i porównano z odpowiednimi komparatorami (substancje czynne finansowane w ramach PL B.36.).

##### Ocena wyboru techniki analitycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

W ramach AKL Wnioskodawcy nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio BIM z przyjętymi komparatorami.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej - Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii, w Polsce u około 10-20% aktualnie leczonych pacjentów wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego. Dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM - Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii wskazuje, że grupa pacjentów nieodpowiadających na wiele leków innowacyjnych klasyfikowana jest jako „trudna do leczenia” lub „bardzo trudna do leczenia” (do 4% chorych), jeśli stwierdza się niepowodzenie  $\geq 2$  b/tsDMARD w czasie krótszym niż 2 lata. Biorąc pod uwagę takich pacjentów, u których nie można zastosować dostępnych w programie produktów leczonych odpowiednim komparatorem byłaby najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC). Brak jest danych klinicznych dla bimekizumabu w tak zdefiniowanej populacji docelowej.

Podsumowując, w ramach AKL nie wykazano równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych w porównaniu bezpośrednim, co przekłada się na niepewność w stosunku do zastosowanej techniki analitycznej.

#### Struktura modelu

W opinii analityków Agencji opis i założenia modelu jak i wybór stanów zdrowia odpowiadają problemowi decyzyjnemu i zostały prawidłowo uzasadnione.

Zgodnie z danymi NFZ na 7 438 pacjentów leczonych w programie od początku jego funkcjonowania 1 592 pacjentów (21,4%) rozpoczęło leczenie kolejnym lekiem dostępnym w programie (przejście z I na II linię leczenia), z czego 1 466 (92,1%) zmian leczenia dotyczyło pacjentów pierwotnie leczonych inhibitorami TNF-alfa. Pacjenci leczeni w pierwszej linii leczenia inhibitorem TNF-alfa zmieniali najczęściej leczenie na kolejny inhibitor TNF-alfa - łącznie 1 047 (71,4%) pacjentów. Ogółem w ramach programu lekowego B.36 pacjenci przyjmują średnio 1,28 terapii.

Należy wskazać, iż obserwowane zmiany terapii (zmiana leczenia na kolejny inhibitor TNF-alfa) wynikają najprawdopodobniej z kolejności dostępności poszczególnych leków w programie lekowym (zebrane dane dotyczą całego okresu funkcjonowania programu lekowego). Pierwszy lek o innym mechanizmie działania wprowadzono do programu w listopadzie 2018 roku (sekukinumab). Zgodnie z wytycznym ASAS/EULAR 2022 w przypadku nieskuteczności pierwszego bLMPCh lub csLMPCh należy rozważyć zamianę na inny bLMPCh (inhibitor TNF lub inhibitor IL-17) lub inhibitor JAK (inny inhibitor TNF w razie nieskuteczności inhibitora TNF [2b/B], inhibitor IL-17 w razie nieskuteczności inhibitora TNF [1b/A], inne zamiany [5/D]). Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję wskazują, iż leczenie powinno być spersonalizowane, czyli każdy lek powinien być dopierany indywidualnie do pacjenta w zależności od preferencji pacjenta i schorzeń współistniejących i innych czynników.

W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym. Jednocześnie nie szacowano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz dekrementu użyteczności związanych z ich wystąpieniem. Uwaga ma charakter formalny, uwzględnienie ww. wartości w modelu nie miałyby wpływu na inkrementalne koszty porównywanych terapii.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Komentarz do danych wejściowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w rozdz. powyżej. Parametry kosztowe uwzględnionych terapii określono prawidłowo.

Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu użyteczności stanów zdrowia. W modelu nie różnicowano użyteczności stanów zdrowia ze względu na uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Należy wskazać, iż przyjęte założenia odnośnie użyteczności stanów zdrowia nie mają wpływu różnicującego na wyniki analizy.

#### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedłożył deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości nie testowano wariantu, w którym uwzględniono by rzeczywiste dawkowanie ocenianych technologii medycznych. Przyjęto nominalne dawkowanie na podstawie odpowiednich ChPL. W wytycznych ASAS/EULAR 2022 wskazano także, iż u chorych z utrzymującą się remisją można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawkowania bLMPCh. Wskazano, że zalecenie to dotyczy głównie inhibitorów TNF, niewiele jest danych dla inhibitorów IL-17, a dla inhibitorów JAK nie ma ich w ogóle. W analizie nie uwzględniono możliwości stopniowego zmniejszania dawkowania bLMPCh (biorąc pod uwagę założenia odnośnie równorzędnej skuteczności, uwzględnienie powyższego nie powinno mieć znaczącego wpływu na inkrementalne wyniki analizy).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W ramach walidacji wewnętrznej Wnioskodawcy przeprowadzono testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu z uwzględnieniem wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów. Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji Wnioskodawca przeszukał w sposób systematyczny bazę Medline, Cochrane oraz dodatkowo bazę NICE pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. W wyniku przeszukania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną przeprowadzoną na potrzeby rekomendacji NICE 2023, w której wyniki kosztowe zostały utajnione.

Wnioskodawca wskazuje, że ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji







## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce bimekizumabu (BIM) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA). W ramach CMA, bimekizumab (BIM) porównano z: adalimumabem (ADA); certolizumabem pegol (CER); etanerceptem (ETA); golimumabem (GOL); infliksymabem (INF); iksekizumabem (IKS); sekukinumabem (SEK); tofacytynibem (TOF) i upadacytynibem (UPA) stosowanymi w ramach programu lekowego B.36. Przyjęto dożywni horyzont czasowy.

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości BIM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab, BIM) w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta). W niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres od lipca 2024 r. do końca czerwca 2026 r.).

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej (1273.0 *Bimekizumab*).

##### Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej. Rozpatrywana populacja docelowa doprecyzowana została względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami UPL.

##### Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt leczniczy Bimzelx nie jest refundowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Bimzelx będzie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu w ramach PL B.36.

##### Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym udziały w rynku przyjętych komparatorów określono na podstawie danych sprawozdawczych z NFZ.

W scenariuszu nowym w analizie podstawowej wprowadzenie produktu leczniczego Bimzelx do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje zmiany w udziałach komparatorów w populacji docelowej.

##### Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym doprecyzowana jest względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami UPL. W celu oszacowania liczby chorych leczonych w PL B.36. Wnioskodawca wykorzystał dane ze statystyk oraz sprawozdań NFZ. Na podstawie danych ze statystyk NFZ za lata 2017 – 2022 wyznaczono liczbę chorych leczonych w PL B.36. w poszczególnych półroczach tego okresu. Analogiczne wartości dla roku 2023 oszacowano na podstawie danych ze sprawozdań NFZ, które dostarczają jedynie informacji o liczbach chorych leczonych poszczególnymi substancjami w PL w I połowie 2023 r., których suma jest większa niż populacja chorych leczonych w programie w tym okresie ze względu na możliwość zmiany terapii. W związku z tym liczbę chorych leczonych w I półroczu 2023 r. wyznaczono, mnożąc sumę liczb chorych leczonych poszczególnymi substancjami w PL B.36. ze sprawozdań NFZ przez odpowiedni współczynnik oszacowany na podstawie danych ze statystyk NFZ (stosunek liczby chorych leczonych w PL B.36. do sumy liczb chorych leczonych poszczególnymi substancjami w PL B.36.).

Biorąc pod uwagę wyznaczone w wyżej opisany sposób liczby chorych leczonych w poszczególnych półroczach okresu I połowa 2017 r. – I połowa 2023 r., Wnioskodawca oszacował skalę przyrostu liczby chorych leczonych w programie. Średnie liczby chorych leczonych w obu półroczach każdego roku podzielone przez współczynnik oszacowany na podstawie danych ze statystyk NFZ (stosunek średniej liczby chorych leczonych w obu półroczach do liczby chorych leczonych w całym roku) pozwoliły wyznaczyć prognozę wielkości populacji leczonej w PL B.36. w okresach rocznych w latach 2023-2027.

### Populacja chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w scenariuszu nowym, oszacowano oddzielnie dla każdego z 8 kwartałów horyzontu czasowego analizy jako sumę 2 liczb chorych:

- rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. od BIM;
- kontynuujących terapię w programie – chorych, którzy w danym kwartale kontynuują leczenie BIM rozpoczęte w którymkolwiek z poprzednich kwartałów horyzontu czasowego.

Uzyskaną na podstawie oszacowań liczbę chorych rozpoczynających leczenie nową linią w PL w poszczególnych kwartałach Wnioskodawca przemnożył przez udziały osiągnięte przez poszczególne substancje w populacji rozpoczynających leczenie w PL B.36. W ten sposób uzyskano finalne oszacowania liczby chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. dla poszczególnych terapii w kolejnych kwartałach horyzontu czasowego.

Liczby chorych kontynuujących terapię w programie w kolejnych kwartałach Wnioskodawca oszacował wstecznie od I kwartału 2023 r., tak by uzyskać informację, ilu chorych będzie kontynuować poszczególne terapie w chwili rozpoczęcia horyzontu czasowego analizy.

### Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym udziały inhibitorów TNF-alfa oraz IL-17 w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. oszacowano na podstawie udziałów substancji z tych grup w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. w II połowie 2022 r. [statystyki NFZ]. Łączne udziały inhibitorów JAK przyjęto na poziomie szacowanych udziałów UPA w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. w II połowie 2022 r. [statystyki NFZ]. Założono, że TOF przejmie połowę udziałów od UPA jako innego inhibitora JAK refundowanego w PL B.36. W analizie scenariuszy Wnioskodawcy testowano wariant, w którym udziały poszczególnych leków przyjęto na poziomie szacowanych udziałów poszczególnych substancji w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. w I połowie 2022 r. [statystyki NFZ] (przy czym ze względu na fakt braku refundacji w tym okresie UPA, TOF i IKS Wnioskodawca przyjął, że łączne udziały inhibitorów IL-17 oraz JAK będą kształtować się na poziomie szacowanych udziałów SEK w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. w I połowie 2022 r. Założono, że IKS, TOF oraz UPA przejmą po 1/4 udziałów od SEK jako innego leku nowej generacji refundowanego w PL B.36.).

W scenariuszu nowym przyjęto, że BIM jako trzeci inhibitor IL-17 refundowany w PL B.36. osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy (analiza podstawowa). W analizie scenariuszy Wnioskodawcy testowano wariant, w którym BIM jako dziesiąty lek refundowany w PL B.36. osiągnie 1/10 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie lekowym oraz wariant, w którym BIM jako piąty lek nowej generacji (po SEK, IKS, TOF, UPA) refundowany w PL B.36 osiągnie 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków z tej grupy (inhibitorów IL-17 oraz JAK). We wszystkich wariantach przyjęto, że BIM będzie odbierał udziały proporcjonalnie

stosownie do udziałów terapii alternatywnych w scenariuszu istniejącym. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38. Udziały w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.36. w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym – analiza podstawowa oraz analiza scenariuszy**

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		
	II połowa 2022*	I połowa 2022**	IL-17*	Wszystkie leki**	Leki nowej generacji**
ADA	35,7%	39,5%	35,7%	32,2%	35,7%
ETA	9,9%	10,0%	9,9%	8,9%	9,9%
INF	0,7%	2,7%	0,7%	0,6%	0,7%
GOL	9,6%	12,4%	9,6%	8,6%	9,6%
CER	5,4%	7,2%	5,4%	4,8%	5,4%
SEK	23,2%	7,1%	15,5%	20,9%	18,6%
IKS	5,4%	7,1%	3,6%	4,8%	4,3%
TOF	5,0%	7,1%	5,0%	4,5%	4,0%
UPA	5,0%	7,1%	5,0%	4,5%	4,0%
BIM	0%	0%	9,5%	10,0%	7,7%

\* Analiza podstawowa

\*\* Analiza scenariuszy

### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pacjentów związanych z terapią choroby ZZSK. Koszty terapii określono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej. Uwzględniono koszty leków oraz koszty podania leków.

Wyniki analizy w scenariuszu istniejącym oraz nowym zostały oszacowane jako sumy iloczynów liczb 3-miesięcznych cykli leczenia indukcyjnego i 3-miesięcznych cykli leczenia podtrzymującego poszczególnymi technologiami dostępnymi w PL B.36. Liczbę 3-miesięcznych cykli leczenia indukcyjnego w I i II roku analizy oszacowano jako sumę liczb chorych rozpoczynających nową linię leczenia daną technologią w PL B.36. w poszczególnych kwartałach danego roku analizy, a liczbę 3-miesięcznych cykli leczenia podtrzymującego w I i II roku analizy oszacowano jako sumę liczb chorych kontynuujących leczenie daną technologią w PL B.36. w poszczególnych kwartałach danego roku analizy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

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

\* we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant prawdopodobny, analiza podstawowa**

<b>Wariant podstawowy</b>		
<b>Wariant maksymalny</b>		
<b>Wariant minimalny</b>		

[Redacted text block]

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantach minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

**Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant minimalny i maksymalny**

<b>Wariant podstawowy</b>		
<b>Wariant maksymalny</b>		

[Redacted text block]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 42. 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	Wyjściową liczebność populacji oszacowano na podstawie statystyk i sprawozdań NFZ. Uwzględnione wartości są zbliżone do prognoz opartych o pozyskane w toku prac analitycznych dane NFZ i opinię eksperta.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
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	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA. W analizie wpływu na budżet posłużono się aktualnym na dzień złożenia uzupełnień Obwieszczeniem Ministra Zdrowia oraz danymi NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W scenariuszu nowym przyjęto arbitralnie, że BIM jako trzeci inhibitor IL-17 refundowany w PL B.36. osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie tą klasą leków.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W analizie założono, że BIM będzie przejmował wyłącznie udziały inhibitor IL-17 refundowanych w PL B.36, bez przejmowania udziałów pozostałych komparatorów (wariant z przejmowaniem udziałów wszystkich komparatorów testowano w ramach analizy wrażliwości).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Przedstawiona przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi była spójna z pozyskanymi w toku prac analitycznych danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

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

#### Ograniczenia analizy wpływu na budżet według Wnioskodawcy:

- „W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono dane ze Statystyk NFZ za lata 2017-2022 oraz Sprawozdań NFZ za I połowę 2023 r. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obciążone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.”

Ponadto Wnioskodawca wskazał, iż dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Zdefiniowana przez Wnioskodawcę w ramach AWB populacja jest szersza niż populacja wnioskowana, ze względu na brak kryterium kwalifikacji związanego z wiekiem w zapisach UPL (uwaga formalna – komentarz przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2. „Ocena analityków Agencji”).

Technologie, których udziały przejmują BIM w ramach analizy podstawowej nie są spójne z technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku. W analizie założono, że BIM będzie przejmował wyłącznie udziały inhibitorów IL-17 refundowanych w PL B.36, bez przejmowania udziałów pozostałych komparatorów (wariant z przejmowaniem udziałów wszystkich komparatorów testowano w ramach analizy wrażliwości).

W analizie wpływu na budżet przepływy pacjentów prawidłowo określono na podstawie rzeczywistych danych NFZ dot. realizacji programu lekowego B.36. [redacted]

#### Liczebność populacji

Wyjściową liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana i refundowana w analizie podstawowej Wnioskodawca oszacował na podstawie statystyk i sprawozdań NFZ. Uwzględnione dane są zgodne z pozyskanymi w toku prac analitycznych danymi NFZ oraz opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję.

W ramach szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględniono populacji pacjentów, u których wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego B.36. Bimekizumab, jako nowy lek dostępny w programie, mógłby być opcją leczenia dla takich pacjentów. Zgodnie z opinią Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, u ok. 10-20% aktualnie leczonych pacjentów wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego. Dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM - Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii wskazuje, że grupa pacjentów nieodpowiadających na wiele leków innowacyjnych klasyfikowana jest jako „trudna do leczenia” lub „bardzo trudna do leczenia” (do 4% chorych), jeśli stwierdza się niepowodzenie  $\geq 2$  b/tsDMARD w czasie krótszym niż 2 lata.

#### Długość horyzontu czasowego

Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Brak jest danych pozwalających określić średni czas terapii za pomocą bimekizumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK. Jeżeli czas średni czas terapii za pomocą BIM byłby dłuższy niż 2 lata przyjęty horyzont czasowy byłby niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

### 6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie testowanych parametrów oraz wyniki inkrementalne dla wariantów z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ. Dla parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy. W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu prawdopodobnego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Założenia oraz wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant z RSS**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alternatywna)		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek chorych rozpoczynających nową linię leczenia w rocznej populacji leczonej w PL B.36.	25,5%	Min	21,1%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Max	28,3%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Naliczanie kosztu podskórnego podania leku	brak	Alter 1	Pierwsze podanie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Alter 2	Wszystkie podania	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zakres czasowy danych do oszacowania udziałów w scenariuszu istniejącym	II połowa 2022 r.	Alter	I połowa 2022 r.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Grupa leków od których BIM przejmie udziały	Inhibitory IL-17	Alter 1	Wszystkie leki	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		Alter 2	Leki nowej generacji	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek chorych z eskalacją dawki SEK do 300 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

n/d – nie dotyczy; min – minimalny; max – maksymalny.



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab, BIM) w leczeniu chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

W analizie wpływu na budżet przepływy pacjentów prawidłowo określono na podstawie rzeczywistych danych NFZ dot. realizacji programu lekowego B.36.

Technologie, których udziały przejmuje BIM w ramach analizy podstawowej nie są spójne z technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku. W analizie założono, że BIM będzie przejmował wyłącznie udziały inhibitorów IL-17 refundowanych w PL B.36, bez przejmowania udziałów pozostałych komparatorów (wariant z przejmowaniem udziałów wszystkich komparatorów testowano w ramach analizy wrażliwości-

W ramach szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględniono populacji pacjentów, u których wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego B.36. Bimekizumab, jako nowy lek dostępny w programie, mógłby być opcją leczenia dla takich pacjentów. Zgodnie z opinią Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, u ok. 10-20% aktualnie leczonych pacjentów wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego. Dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM - Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii wskazuje, że grupa pacjentów nieodpowiadających na wiele leków innowacyjnych klasyfikowana jest jako „trudna do leczenia” lub „bardzo trudna do leczenia” (do 4% chorych), jeśli stwierdza się niepowodzenie  $\geq 2$  b/tsDMARD w czasie krótszym niż 2 lata.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Bimzelx (bimekizumab) do finansowania w leczeniu ZZSK w ramach PL B.36. Przedstawiono wyniki wyłącznie w perspektywie płatnika publicznego.



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Eksperti kliniczni

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska (Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii), odnośnie kryteriów kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego postuluje „Skrócenie konieczności stosowania 2 NLPZ każdy po 4 tygodnie do zgodnego z rekomendacjami czasu 2 NLPZ każdy nieskutecznie stosowany przez 2 tygodnie”.

Ankietowany ekspert dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM (Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii) nie zgłosił uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

### Uwagi analityków Agencji

- Odnośnie powyższej uwagi Konsultant Krajowej, należy wskazać, iż w wytycznych ASAS/EULAR 2022 zawarto informację, że do leczenia za pomocą leków bLMPCh lub celowanego syntetycznego LMPCh (csLMPCh) kwalifikują się pacjenci, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie dwoma NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez łączny okres 4 tygodni.

Na podstawie powyższego można wskazać, iż zapisy uzgodnionego programu lekowego wymagają dwukrotnie dłuższej terapii za pomocą dwóch NLPZ zakończonej niepowodzeniem niż odnalezione wytyczne kliniczne (8 tyg. zamiast 4 tyg.).

Należy dodać, iż jednym z kryteriów włączenia do badania BE MOBILE 2 było: brak odpowiedzi na 2 różne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) podawane w maksymalnej tolerowanej dawce łącznie przez 4 tygodnie albo historia nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia NLPZ<sup>27</sup>.

- W uzgodnionym programie lekowym adekwatną odpowiedź na leczenie ocenia się po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) oraz po 6 miesiącach. Natomiast w ChPL Bimzelx w ramach informacji dot. dawkowania leku zaznaczono, iż „(..) należy rozważyć odstawienie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano poprawy, w ciągu szesnastu tygodni leczenia”. W ChPL Bimzelx nie odniesiono się do ponownej oceny leczenia po 6 miesiącach terapii. Także w wytycznych ASAS/EULAR 2022 określono, że zmniejszenie wartości ASDAS o  $\geq 1,1$  jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia po przynajmniej 12 tyg. leczenia jest wartością kwalifikującą pacjenta do kontynuowania terapii (nie wskazuje się na konieczność ponownej oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii).
- W ramach UPL ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić wg wskaźnika BASDAI lub ASDAS. W wytycznych ASAS/EULAR 2022 zaznaczono, że w ostatniej dekadzie ASDAS stał się najważniejszym narzędziem do oceny aktywności choroby, zalecanym przy monitorowaniu pacjentów z axSpA. ASDAS, najlepiej obliczany przy użyciu poziomu białka C reaktywnego (CRP), jest dobrze zrównoważonym indeksem, pozbawionym redundancji między ocenianymi elementami, w przeciwieństwie do historycznie szerzej stosowanego wskaźnika BASDAI – patrz tabela w rozdz. 3.4.1.

W uzgodnionym PL w ocenie adekwatnej odpowiedzi na leczenie dopuszczono użycie obu narzędzi, ponadto nie precyzując czy każdorazowo w kolejnych ocenach stanu pacjenta powinno być używane to samo narzędzie. Biorąc pod uwagę, iż leczenie należy prowadzić zgodnie z wcześniej określonym celem leczenia, można rozważyć wprowadzenie konieczności braku zmiany wskaźnika oceny adekwatnej oceny odpowiedzi u pacjentów w trzecim i szóstym miesiącu terapii.

<sup>27</sup> “Subjects had to have either failed to respond to 2 different nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) given at the maximum tolerated dose for a total of 4 weeks or have a history of intolerance to or a contraindication to NSAID therapy” <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03928743> [dostęp: 08.04.2024 r.]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 08.03.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: bimzelx i bimekizumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne warunkowo rekomendacje (NICE 2023 i SMC 2023). Warunkiem pozytywnej rekomendacji były kwestie związane z określeniem populacji docelowej oraz kwestie związane z kosztem terapii. Odnaleziono także ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2023 r., w której wskazano na brak dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem bimekizumabu w omawianej populacji (ostatecznie G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania bimekizumabu w leczeniu ZZSK).

Ponadto na stronie internetowej walijskiej agencji HTA AWTTTC wskazano, że lek Bimzelx w leczeniu ZZSK spełnia kryteria wykluczenia AWTTTC ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE<sup>28</sup>. CADTH poinformowało, że trwa ocena leku Bimzelx (nie wskazano ostatecznej daty publikacji rekomendacji)<sup>29</sup>.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Bimzelx**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2023	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania:</p> <p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu dorosłych pacjentów z ZZSK, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca lub którzy nie tolerowali leczenia konwencjonalnego.</p> <p><u>Odpowiednia terapia porównawcza oraz prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, którzy niewystarczająco zareagowali na leczenie konwencjonalne lub którzy go nie tolerowali: inhibitor TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab lub certolizumab pegol lub etanercept lub golimumab lub infliksymab) lub inhibitor IL-17 (sekukinumab lub iksekizumab);</li> <li>• Pacjenci, u których odpowiedź na poprzednią terapię bDMARD była niewystarczająca lub którzy jej nie tolerowali: zmiana na inny biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby: inhibitor TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab lub certolizumab pegol lub etanercept lub golimumab lub infliksymab) lub inhibitor IL-17 (sekukinumab lub iksekizumab)</li> </ul> <p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona (dla obydwu ww. subpopulacji). O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA. G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania bimekizumabu w powyższym wskazaniu<sup>30</sup>.</p>

<sup>28</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/bimekizumab-bimzelx3/> [dostęp: 11.03.2024 r.]

<sup>29</sup> <https://www.cadth.ca/bimekizumab-1> [dostęp: 11.03.2024 r.]

<sup>30</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6347/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Bimekizumab\\_D-949\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6347/2023-12-21_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-949_EN.pdf) [dostęp: 11.03.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>Bimekizumab jest zalecany jako opcja u dorosłych w leczeniu czynnego ZZSK, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej lub w leczeniu czynnej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (nr-axSpA), z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka CRP i (lub) w obrazowaniu metodą NMR, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja NLPZ, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF)-alfa nie są odpowiednie lub nie kontrolują wystarczająco dobrze choroby oraz</li> <li>• firma dostarczy bimekizumab zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p>Ocenę odpowiedzi na bimekizumab należy przeprowadzić po 16 tygodniach leczenia. Leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody odpowiedzi, zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie wyniku wskaźnika BASDAI do 50% lub <math>\geq 2</math> jednostek w stosunku do wartości sprzed leczenia;</li> <li>• zmniejszenie wizualnej analogowej skali bólu kręgosłupa (VAS) o 2 cm lub więcej.</li> </ul> <p>Należy wziąć pod uwagę wszelkie trudności w komunikacji; zaburzenia: fizyczne, psychiczne, sensoryczne lub w uczeniu, które mogą mieć wpływ na odpowiedź przy zastosowaniu kwestionariusza BASDAI i skali VAS dotyczącej bólu kręgosłupa i dokonać odpowiednich korekt.</p> <p>Jeśli pacjenci i ich lekarze uznają bimekizumab za jedną z szeregu odpowiednich metod leczenia (w tym biorąc pod uwagę iksekizumab i sekukinumab), po omówieniu zalet i wad wszystkich opcji, należy zastosować najtańszą opcję leczenia. Należy wziąć pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe.</p> <p>Niniejsze zalecenie nie ma wpływu na leczenie pacjentów, którzy rozpoczęli już leczenie bimekizumabem w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby poddawane leczeniu niezgodnemu z tym zaleceniem mogą kontynuować leczenie bez zmiany zasad finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one same i lekarz NHS nie uznają za stosowne zaprzestania leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Typowym leczeniem ZZSK i nr-axSpA są inhibitory TNF-alfa. Pacjenci mogą przyjmować 1 lub więcej inhibitorów TNF-alfa przed zaproponowaniem im sekukinumabu lub iksekizumabu. Bimekizumab działa w podobny sposób jak te dwie ww. metody leczenia i będzie oferowany tej samej populacji.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że bimekizumab jest skuteczniejszy niż placebo. Nie porównywano bezpośrednio bimekizumabu z sekukinumabem i iksekizumabem. Jednak wyniki porównania pośredniego sugerują, że jest on tak samo skuteczny jak sekukinumab i iksekizumab.</p> <p>Porównanie kosztów sugeruje, że koszt bimekizumabu jest niższy niż koszt iksekizumabu, ale wyższy niż koszt sekukinumabu. Stosując metody porównywania kosztów NICE, bimekizumab musi kosztować mniej niż jeden odpowiedni lek porównawczy, aby mógł być zalecany jako opcja leczenia, tym samym bimekizumabu jest rekomendowany.</p>
SMC 2023	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>Bimekizumab (Bimzelx) jest rekomendowany do stosowania w NHS Scotland.</p> <p>Oceniane wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu dorosłych z czynną spondyloartropatią osiową 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 NLPZ;</li> <li>• w leczeniu dorosłych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.</li> </ul> <p>Bimekizumab stanowi dodatkową opcję leczenia w ramach leków immunosupresyjnych stosowanych w ocenianych wskazaniach.</p> <p>Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierzonego programu dostępu pacjentów (ang. Patient Access Scheme, PAS), zapewniającego wyniki w zakresie efektywności kosztowej, na których opierała się decyzja, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>

**IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NICE** - National Institute for Health and Excellence; **SMC** - Scottish Medicines Consortium.



# 11. Kluczowe informacje i wnioski

## Przedmiot wniosku

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;

w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.

## Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

Rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko po 40. r.ż., 2–3 razy częściej u mężczyzn. Mogą występować okresy zaostrzeń i remisji, ale często przebieg jest przewlekły i postępujący.

Zagrożenie niepełnosprawnością związane głównie z zajęciem stawów biodrowych i zeszywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

## Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory przyjęto: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (INF), sekukinumab (SEK), iksekizumab (IKS), upadacytynib (UPA) i tofacytynib (TOF). Wybrane technologie medyczne są zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych, wskazywane przez ankietowanych ekspertów klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.

## Analiza Kliniczna

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab; BIM), roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu do podania podskórnego, stosowanego w leczeniu pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), spełniających kryteria kwalifikacji do przedłożonego programu lekowego, z refundowanymi technologiami opcjonalnymi

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi głównym celem terapeutycznym w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową, do której zaliczamy również ZZSK, jest maksymalizacja jakości życia związanej ze stanem zdrowia poprzez kontrolę objawów i stanu zapalnego, zapobieganie postępującym uszkodzeniom strukturalnym oraz zachowanie/normalizację funkcji i uczestnictwa w życiu społecznym,

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

### Porównanie bezpośrednie

- Badania pierwotne dla BIM:
  - BE MOBILE 2 – badanie RCT, wielośrodkowe, podwójne zaślepienie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu vs placebo u pacjentów z aktywną spondyloartropatią osiową – ZZSK (8 publikacji: van der Heijde 2023, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023);
  - BE AGILE<sup>31</sup> – badanie RCT, wielośrodkowe, podwójne zaślepienie fazy IIb, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu vs placebo u pacjentów z aktywną spondyloartropatią osiową – ZZSK

<sup>31</sup>Dostępne są również dane długookresowe z otwartej fazy przedłużonej (OLE) badania BE AGILE (1 publikacja: Baraliakos 2022), w której wszyscy przyjmowali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie – publikacja nie spełnia kryteriów łączenia do analizy, wyniki w celach poglądowych przedstawiono w załączniku 11.3 AKL Wnioskodawcy

(3 publikacje: van der Heijde 2020 wraz z korektą van der Heijde 2020b, ab. konf. Navarro-Compán 2022).

- Badania wtórne dla BIM:

- Deodhar 2023 – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu w dawce 160 mg Q4W względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) biologicznych i celowanych syntetycznych u chorych na ZZSK i nr-axSpA;
- Rudwaleit 2023 – ocena wydajności pracy u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) po leczeniu biologicznymi lub celowanymi syntetycznymi LMPCh;
- Azadeh 2022 – ocena ryzyka zdarzeń niepożądanych pochodzenia immunologicznego u pacjentów z ZZSK leczonych inhibitorami interleukiny (IL)-17;
- Cao 2022 – porównanie skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa różnych środków biologicznych, w tym nowego inhibitora IL-6 (IL6i), inhibitora IL-23 (IL23i) i inhibitora IL-17 A/F (IL17AFi) w ZZSK;
- Webers 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych LMPCh;
- He 2021 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów interleukiny-17 w przewlekłych zapalnych chorobach reumatycznych, w tym ZZSK;
- Wang 2021 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów interleukiny (IL)-17A u pacjentów z ZZSK.

#### Porównanie pośrednie

Badania dla komparatora włączone do NMA

Ponadto w ramach dodatkowych informacji przedstawiono wyniki z publikacji Zhou 2023 będącej metaanalizą sieciową, w której porównano leki biologiczne i małowcząsteczkowe w osiowej spondyloartropatii, odnalezionej w wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez analityków Agencji.



[Redacted text block]

**Wyniki analizy skuteczności**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wyniki analizy bezpieczeństwa**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Ograniczenia

Do głównych ograniczeń AKL Wnioskodawcy należy brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Z uwagi na powyższe na podstawie włączonych RCT dla interwencji i komparatora Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie

[REDAKTOWANE]

W ramach ograniczeń należy również wskazać, że m.in. adalimumab w leczeniu ZZSK został zarejestrowany w 2006 roku (decyzja Komisji 01.06.2006 r.), a sekukinumab w leczeniu ZZSK został zarejestrowany w 2015 roku (decyzja Komisji 19.11.2015 r.). Tym samym istniała możliwość uwzględnienia aktywnego komparatora w badaniach.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce bimekizumabu (BIM) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę kosztów-konsekwencji (CCA). W ramach CMA, bimekizumab (BIM) porównano z: adalimumabem (ADA); certolizumabem pegol (CER); etanerceptem (ETA); golimumabem (GOL); infliksymabem (INF); iksekizumabem (IKS); sekukinumabem (SEK); tofacytynibem (TOF) i upadacytynibem (UPA) stosowanymi w ramach programu lekowego B.36. Przyjęto dożywni horyzont czasowy.

[REDAKTOWANE]

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości BIM nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab, BIM) w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

W analizie wpływu na budżet przepływy pacjentów prawidłowo określono na podstawie rzeczywistych danych NFZ dot. realizacji programu lekowego B.36.

Technologie, których udziały przejmują BIM w ramach analizy podstawowej nie są spójne z technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku. W analizie założono, że BIM będzie przejmował wyłącznie udziały inhibitorów IL-17 refundowanych w PL B.36, bez przejmowania udziałów pozostałych komparatorów (wariant z przejmowaniem udziałów wszystkich komparatorów testowano w ramach analizy wrażliwości-

W ramach szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględniono populacji pacjentów, u których wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego B.36. Bimekizumab, jako nowy lek dostępny w programie, mógłby być opcją leczenia dla takich pacjentów. Zgodnie z opinią Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, u ok. 10-20% aktualnie leczonych pacjentów wyczerpano możliwości leczenia w ramach programu lekowego. Dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM - Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii wskazuje, że grupa pacjentów nieodpowiadających na wiele leków innowacyjnych klasyfikowana jest jako „trudna do leczenia” lub „bardzo trudna do leczenia” (do 4% chorych), jeśli stwierdza się niepowodzenie  $\geq 2$  b/tsDMARD w czasie krótszym niż 2 lata.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska (Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii), odnośnie kryteriów kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego postuluje „Skrócenie konieczności stosowania 2 NLPZ każdy po 4 tygodnie do zgodnego z rekomendacjami czasu 2 NLPZ każdy nieskutecznie stosowany przez 2 tygodnie”.

Ankietowany ekspert dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM (Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii) nie zgłosił uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

#### Uwagi analityków Agencji

Odnosząc powyższej uwagi Konsultant Krajowej, należy wskazać, iż w wytycznych ASAS/EULAR 2022 zawarto informację, że do leczenia za pomocą leków bLMPCh lub celowanego syntetycznego LMPCh (csLMPCh) kwalifikują się pacjenci, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie dwoma NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez łączny okres 4 tygodni.

Na podstawie powyższego można wskazać, iż zapisy uzgodnionego programu lekowego wymagają dwukrotnie dłuższej terapii za pomocą dwóch NLPZ zakończonej niepowodzeniem niż odnalezione wytyczne kliniczne (8 tyg. zamiast 4 tyg.).

W uzgodnionym programie lekowym adekwatną odpowiedź na leczenie ocenia się po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) oraz po 6 miesiącach. Natomiast w ChPL Bimzelx w ramach informacji dot. dawkowania leku zaznaczono, iż „(..) należy rozważyć odstawienie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano poprawy, w ciągu szesnastu tygodni leczenia”. W ChPL Bimzelx nie odniesiono się do ponownej oceny leczenia po 6 miesiącach terapii. Także w wytycznych ASAS/EULAR 2022 określono, że zmniejszenie wartości ASDAS o  $\geq 1,1$  jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia po przynajmniej 12 tyg. leczenia jest wartością kwalifikującą pacjenta do kontynuowania terapii (nie wskazuje się na konieczność ponownej oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii).

W ramach UPL ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić wg wskaźnika BASDAI lub ASDAS. W wytycznych ASAS/EULAR 2022 zaznaczono, że w ostatniej dekadzie ASDAS stał się najważniejszym narzędziem do oceny aktywności choroby, zalecanym przy monitorowaniu pacjentów z axSpA. ASDAS, najlepiej obliczany przy użyciu poziomu białka C reaktywnego (CRP), jest dobrze zrównoważonym indeksem, pozbawionym redundancji między ocenianymi elementami, w przeciwieństwie do historycznie szerzej stosowanego wskaźnika BASDAI – patrz tabela w rozdz. 3.4.1.

W uzgodnionym PL w ocenie adekwatnej odpowiedzi na leczenie dopuszczono użycie obu narzędzi, ponadto nie precyzując czy każdorazowo w kolejnych ocenach stanu pacjenta powinno być używane to samo narzędzie. Biorąc pod uwagę, iż leczenie należy prowadzić zgodnie z wcześniej określonym celem leczenia,

można rozważyć wprowadzenie konieczności braku zmiany wskaźnika oceny adekwatnej oceny odpowiedzi u pacjentów w trzecim i szóstym miesiącu terapii.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne warunkowo rekomendacje (NICE 2023 i SMC 2023). Warunkiem pozytywnej rekomendacji były kwestie związane z określeniem populacji docelowej oraz kwestie związane z kosztem terapii. Odnaleziono także ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2023 r., w której wskazano na brak dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem bimekizumabu w omawianej populacji (ostatecznie G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania bimekizumabu w leczeniu ZZSK).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie: charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego w opisie komparatorów uwzględniono dawkowanie leków zgodnie z odpowiednimi ChPL, natomiast w uzgodnionym programie lekowym inaczej zdefiniowano dawkowanie poszczególnych komparatorów z uwagi na uwzględnienie dawkowania określonego w aktualnych ChPL oraz na podstawie rekomendacji EULAR/ASAS.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazuje, iż zapis w Programach lekowych dotyczący „dawkowania określonego w aktualnych ChPL oraz na podstawie rekomendacji EULAR/ASAS” jest standardowym częstym zapisem w programach lekowych, odnoszącym się do sposobów dawkowania dedykowanych specyficznym grupom chorych. Jednakże formalnie, należy zaznaczyć, że nie uwzględniono ww. kryterium selekcji badań.</p>
<p>Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następujących kryteriów: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego populację zdefiniowano jako: „Dorośli chorzy z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniającego kryteria włączenia do Programu Lekowego B.36.”. Zdefiniowana w ten sposób populacja jest węższa niż populacja wnioskowana, ponieważ w zapisach uzgodnionego programu lekowego brak jest kryterium kwalifikacji związanej z wiekiem.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca argumentuje, że Wnioskowane wskazanie jest zgodne zapisami ChPL Bimzelx® a charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego Program B.36 nie zawiera informacji na temat wieku chorych, ale zgodnie z ChPL w ZZSK bimekizumab stosuje się tylko u dorosłych, dlatego też nie poszukiwano badań przeprowadzonych z udziałem chorych innych niż dorośli. Uwaga ma charakter formalny. Dane z realizacji programu wskazują, że do tej pory do PL włączono jednego pacjenta w wieku poniżej 18 r.ż. (pacjent był w wieku 17 lat w chwili włączenia do programu).</p>
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera analizę podstawową (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA), [redacted]</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wyjaśnia, iż [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.</p>
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym przyjęto rzeczywiste dawkowanie leków na podstawie badań włączonych do AKL Wnioskodawcy.</p>	NIE	<p>Wg Wnioskodawcy: Uwzględnienie potencjalnie innych dawek leków z wybranych ramion badań klinicznych, które nie są opisane w ChPL poszczególnych terapii, nie znajduje uzasadnienia nawet w analizie wrażliwości, ponieważ takie warianty nie mają możliwości zaistnienia w praktyce klinicznej. Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”.</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne

<b>Azadeh 2022</b>	Azadeh H., Alizadeh-Navaei R., Rezaeiemanesh A., i in., Immune-related adverse events (irAEs) in Ankylosing spondylitis (AS) patients treated with interleukin (IL)-17 inhibitors: a systematic review and meta-analysis, <i>Inflammopharmacology</i> . 2022; 30(2):435-451. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35188599/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35188599/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>Baraliakos 2022a_ab</b>	Baraliakos X., Deodhar A., Van Der Heijde D., i in., Bimekizumab Maintains Improvements in Efficacy Endpoints and Has a Consistent Safety Profile Through 52 Weeks in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis: results from Two Parallel Phase 3 Studies, <i>Arthritis &amp; rheumatology</i> 2022; 74:4560-4563.
<b>Baraliakos 2023</b>	Baraliakos X., Deodhar A., van der Heijde D., i in., Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies, <i>Ann Rheum Dis</i> 2024, 83:199–213. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37793792/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37793792/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>Baraliakos 2023a_ab</b>	Baraliakos X., Navarro-Compán V., Poddubnyy D., i in., Pos0246 Bimekizumab Reduced Mri Inflammatory Lesions In Patients With Axial Spondyloarthritis: Week 52 Results From The Be Mobile 1 And Be Mobile 2 Phase 3 Studies, <i>The EULAR Journal</i> 2023; 357-358.
<b>Baraliakos 2023c_ab</b>	Baraliakos X., Ramiro S., Magrey M., i in., Achievement Of Low Disease Activity Over 52 Weeks In Patients With Active Axial Spondyloarthritis On Bimekizumab Treatment: Results From The Phase 3 Studies Be Mobile 1 And B Mobile 2, <i>The EULAR Journal</i> 2023; <i>The EULAR Journal</i> 2023; 875-876.
<b>Cao 2022</b>	Cao Z., Guo J., Li Q., i in., Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression, <i>Biomed Res Int</i> . 2022; 1-13. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35845959/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35845959/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>Deodhar 2023</b>	Deodhar A, Machado PM, Mørup M, i in., Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis, <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2023, kead598. <a href="https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/kead598/7382219">https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/kead598/7382219</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>He 2021</b>	He C., Xue C., Zhu G., i in., Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis, <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2021; 46(4):895-906. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768576/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768576/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Navarro-Compán 2022_ab</b>	Navarro-Compan V., Rudwaleit M., De Peyrecave N., Maintenance Of Response To Bimekizumab Over 3 Years Of Treatment In Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Post Hoc Analyses From The Be Agile Study And Its Open-Label Extension, Annals of the rheumatic diseases 2022, VL: 81, PG: 771-772
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Proft 2023_ab</b>	Proft F., Van der Heijde D., Baraliakos X., i in., Bimekizumab Maintained Stringent Clinical Responses Through Week 52 In Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From The Phase 3 Studies Be Mobile 1 And Be Mobile 2, The EULAR Journal 2023; 874-875.
<b>Ramiro 2023a_ab</b>	Ramiro S., Poddubnyy D., Mease P.J., i in., Pos0247 Resolution of Enthesitis And Peripheral Arthritis With Bimekizumab In Patients With Axial Spodyloarthritis: Week 52 Results From The Be Mobile 1 And Be Mobile 2 Phase 3 Studies, The EULAR Journal 2023; 357-358.
<b>Rudwaleit 2023</b>	Rudwaleit M., Mørup M., Humphries B., i in., Work productivity in patients with axial spondyloarthritis initiating biological or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review and meta-analysis., RMD Open. 2023 Nov 30;9(4):e003468. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38035757/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38035757/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>van der Heijde 2020</b>	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar A., i in, Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with Bimekizumab in patients with active Ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, Ann Rheum Dis. 2020; 79(5):595-604. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253184/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253184/</a> ; [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>van der Heijde 2020b</b>	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar, i in, Correction: Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with Bimekizumab in patients with active Ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double blind, placebo-controlled, dose-ranging study, Ann Rheum Dis. 2020; 79(9):595-4. <a href="https://ard.bmj.com/content/79/9/e121">https://ard.bmj.com/content/79/9/e121</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
[REDACTED]	[REDACTED]

<b>van der Heijde 2023</b>	van der Heijde D., Deodhar A., Baraliakos X., i in., Efficacy and safety of Bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2023; 82(4):515-26. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36649967/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36649967/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>Wang 2021</b>	Wang P., Zhang S., Hu B. i in., Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., <i>Clin Rheumatol.</i> 2021; 40(8):3053-3065. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432451/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432451/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>Webers 2022</b>	Webers C., Ortolan A., Sepriano A., i in., Efficacy and Safety of Biological DMARDs: A Systematic Literature Review Informing the 2022 Update of the ASAS-EULAR Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis, <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2022; 74 Supplement 9 (829-831). <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270657/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270657/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>Zhou 2023</b>	Zhou E, Wu J, Zeng K, Wang M and Yin Y (2023), Comparison of biologics and small-molecule drugs in axial spondyloarthritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front. Pharmacol.</i> 14:1226528. doi: 10.3389/fphar.2023.1226528. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37942485/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37942485/</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ASAS/EULAR 2022</b>	Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. <i>Ann Rheum Dis</i> 2022;0:1–16. doi:10.1136/ard-2022-223296 <a href="https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/82/1/19.full.pdf">https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/82/1/19.full.pdf</a> [dostęp: 14.03.2024 r.] Goncz G.: Leczenie spondyloartropatii osiowej. Podsumowanie wytycznych Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) i European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2022. <i>Med. Prakt.</i> , 2023; 3: 76-84. <a href="https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/318276.leczenie-spondyloartropatii-osiowej-podsumowanie-wytycznych-asaseular-2022">https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/318276.leczenie-spondyloartropatii-osiowej-podsumowanie-wytycznych-asaseular-2022</a> [dostęp: 14.03.2024 r.]
<b>IQWiG 2023</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bimekizumab (ankylozierende Spondylitis). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A23-61. Version 1.0. 27.09.2023 <a href="https://www.iqwig.de/download/a23-61_bimekizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a23-61_bimekizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf</a> [dostęp: 11.03.2024 r.]
<b>NICE 2023</b>	National Institute for Health and Excellence. Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance. Published: 11 October 2023 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta918/resources/bimekizumab-for-treating-axial-spondyloarthritis-pdf-82615493855941">https://www.nice.org.uk/guidance/ta918/resources/bimekizumab-for-treating-axial-spondyloarthritis-pdf-82615493855941</a> [dostęp: 11.03.2024 r.]
<b>SMC 2023</b>	Scottish Medicines Consortium. bimekizumab solution for injection in pre-filled syringe and prefilled pen (Bimzelx®). Published 11 December 2023 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7988/bimekizumab-bimzelx-abb-final-nov-2023-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7988/bimekizumab-bimzelx-abb-final-nov-2023-for-website.pdf</a> [dostęp: 11.03.2024 r.]
<b>UpToDate 2024</b>	van Tubergen A. Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. Literature review current through: Feb 2024. This topic last updated: Jan 22, 2024.

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Bimzelx</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx. Ostanía aktualizacja: 13.11.2023 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 08.03.2024 r.]
<b>EMA EPAR 2023</b>	EMA, Bimzelx, Assessment report, 2023, 1-230. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bimzelx-h-c-5316-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bimzelx-h-c-5316-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp: 08.04.2024 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
<b>Sprawozdania NFZ</b>	Załącznik IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
<b>Statystyki NFZ</b>	Statystyki NFZ. Programy lekowe. <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms">https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms</a> [dostęp: 26.03.2023 r.]



## 14. Załączniki

- Zał. 1. Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Warszawa, 22.03.2024 r.
- Zał. 2. Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 22.03.2024 r.
- Zał. 3. Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 21.03.2024 r.
- Zał. 4. Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa, 21.03.2024 r.
- Zał. 5. Bimzelx (bimekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Warszawa, 30.10.2023 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab).