



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Bimzelx (bimekizumab)  
w programie lekowym:**

Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian  
radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK  
(ICD-10: M46.8)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.5.2024

Data ukończenia: 11 kwietnia 2024

**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.)<sup>1)</sup> 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 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG)

**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.)<sup>1)</sup> 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:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACR</b>	ang. <i>American College of Rheumatology Index</i> – wskaźnik Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>ADAb</b>	ang. <i>anti-drug antibody</i> – przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
<b>ADRReports</b>	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> )
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASAS</b>	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
<b>ASAS PR</b>	ang. <i>ASAS partial remission</i> – częściowa remisja ASAS
<b>ASDAS</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
<b>ASDAS-CII</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score clinically – important improvement</i> – klinicznie istotna poprawa określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
<b>ASDAS-HD</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - high disease activity</i> – wysoka aktywność choroby określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
<b>ASDAS-ID</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - inactive disease</i> – nieaktywna choroba określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
<b>ASDAS-LD</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - low disease activity</i> – niska aktywność choroby określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
<b>ASDAS-MI</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - major improvement</i> – znaczna poprawa określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
<b>ASQoL</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i> – jakość życia u chorych ze spondyloartropatią
<b>ASSpMRI</b>	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Spine Magnetic Resonance Imaging-Activity score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie MRI
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa (axial spondyloarthritis)
<b>BASDAI</b>	wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
<b>BASFI</b>	skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
<b>BASMI</b>	skala służąca do oceny ruchomości stawów (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
<b>BID</b>	ang. <i>twice daily</i> – dwa razy dziennie
<b>BIM</b>	bimekizumab
<b>BIW</b>	ang. <i>twice a week</i> – dwa razy w tygodniu
<b>bLMPCh</b>	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>BMI</b>	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
<b>BSR</b>	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
<b>CER</b>	certolizumab pegol
<b>CH</b>	cena hurtowa netto
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )

<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – centrum recenzji i rozpowszechniania
<b>CRP</b>	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. <i>credibility interval</i> )
<b>csLMPCh</b>	celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>EAIR</b>	ang. <i>exposure-adjusted incidence rate</i> – częstość występowania skorygowana o ekspozycję
<b>EAM</b>	ang. <i>extra-articular manifestations</i> – kontrola objawów pozastawowych
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
<b>ETA</b>	etanercept
<b>EULAR</b>	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
<b>FAS</b>	ang. <i>full analysis set</i> – pełny zestaw danych do analizy
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GOL</b>	golimumab
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIV</b>	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HLA-B27</b>	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>hs-CRP</b>	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>HTA</b>	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
<b>i.v.</b>	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
<b>IBD</b>	choroba zapalna jelit
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>IKS</b>	iksekizumab
<b>iIL-17</b>	Inhibitor IL-17
<b>IL</b>	interleukina
<b>INF</b>	infliksymab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>ITT</b>	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>JAK</b>	ang. <i>Janus activated kinases</i> – Inhibitory kinaz janusowych
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>ksLMPCh</b>	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>LD</b>	ang. <i>loading dose</i> – dawka inicjująca
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>Ln</b>	logarytm naturalny
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life years</i> )
<b>ŁZS</b>	łuszczykowe zapalenie stawów
<b>MASES</b>	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
<b>MCID</b>	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
<b>MCS</b>	ang. <i>mental component summary</i> – komponent psychiczny

<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MI</b>	ang. <i>multiple imputation</i> – technika wielokrotnych imputacji
<b>mNY</b>	ang. modified New York – zmodyfikowane kryteria nowojorskie
<b>MRI</b>	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
<b>N</b>	liczba chorych w grupie
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIH</b>	ang. <i>National Institutes of Health</i> – amerykański narodowy instytut zdrowia
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NMA</b>	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NOS</b>	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
<b>nr-axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> )
<b>NRI</b>	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi
<b>NRS</b>	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
<b>NSP</b>	ang. <i>nocturnal spinal pain</i> – nocny ból kręgosłupa
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OC</b>	ang. <i>observed case</i> – metoda oceny analizowanych przypadków
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PASS</b>	ang. <i>post-authorization safety study</i> – długoterminowe badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
<b>PCS</b>	ang. <i>physical component summary</i> – komponent fizyczny
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
<b>PRO</b>	wynik raportowany przez chorych (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
<b>pSpA</b>	Spondyloartropatia obwodowa
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PtGADA</b>	ang. <i>Patient's Global Assessment of Disease Activity</i> – ogólna ocena aktywności choroby
<b>PTR</b>	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
<b>PY</b>	pacjentolata
<b>Q2W</b>	ang. <i>every 2 weeks</i> – co 2 tygodnie
<b>Q4W</b>	ang. <i>every 4 weeks</i> – co 4 tygodnie
<b>Q6W</b>	ang. <i>every 6 weeks</i> – co 6 tygodni
<b>Q8W</b>	ang. <i>every 8 weeks</i> – co 8 tygodni
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>QD</b>	ang. <i>once a day</i> – raz dziennie
<b>QW</b>	ang. <i>every week</i> – co tydzień
<b>r-axSpA</b>	ang. <i>radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )

<b>RD</b>	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> , <i>risk ratio</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>RTG</b>	rentgen
<b>RWD</b>	ang. <i>real-world data</i> – dane rzeczywiste
<b>s.c.</b>	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SEK</b>	sekukinumab
<b>SF-36</b>	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
<b>SIJ</b>	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
<b>SJC</b>	ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzękniętych stawów
<b>SLR</b>	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SpA</b>	Spondyloartropatia
<b>SPARCC</b>	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
<b>SUCRA</b>	ang. <i>surface under the cumulative ranking</i> – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą
<b>TEAE</b>	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
<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>	ang. <i>tender joint count</i> – liczba tkliwych stawów
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TNF-alfa</b>	ang. <i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> - czynnik martwicy nowotworów $\alpha$
<b>TOF</b>	tofacytynib
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPA</b>	upadacytynib
<b>URPLWMiPB</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. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WHO UMC</b>	ang. <i>World Health Organization Upsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
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 .....	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	16
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38

4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>40</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>56</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	61
6.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>64</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>65</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>68</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>72</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>73</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>75</b>



# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.02.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2301.2023.13.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Bimzelx (bimekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacz 1 ml, 160 mg/ml, GTIN: 05413787222452
- Wnioskowane wskazanie:  
Program lekowy: B.82. Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)

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:

–            zł

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
- 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.4500.2301.2023.13.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. 2023 poz. 826 , z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny zbytu netto produktu leczniczego:

- Bimzelx, Bimekizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN: 05413787222452.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.03.2024 r., znak OT.423.1.5.2024.2.BLu. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.03.2024 r. pismem znak MA/129/03/2024 z dnia 26.03.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza kliniczna, Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1. ██████████ ██████████ Warszawa, 2024 r.
- Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0. ██████████ ██████████ Warszawa, 2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Bimzelx zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.5.2024.2.BLu z dnia 5 marca 2024 r.

### 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, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacz 160 mg – wstrzykiwacz 1 ml – GTIN: 05413787222452
<b>Kod ATC</b>	L04AC21
<b>Substancja czynna</b>	Bimekizumab
<b>Droga podania</b>	Podskórna
<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 synergizm z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL-17F 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>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Program lekowy: B.82. Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>z przewlekłym bólem krzyża trwającym &gt;3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniętych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS</li> </ol> <p>oraz</p> <p>z aktywną postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</li> <li>przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>— sulfasalazyna w dawce 2-3g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;</li> <li>— metotreksat w dawce 25mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</li> </ul> przez okres minimum 3 miesięcy każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</li> <li>przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów</li> </ol> <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma</li> </ol>

	<p>inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3) aktywną postać choroby w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wartość wskaźnika BASDAI <math>\geq 4</math> lub ASDAS <math>\geq 2,1</math> w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</li> <li>ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</li> <li>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, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> <li>– obraz kliniczny choroby,</li> <li>– czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</li> <li>– wyniki badania wskaźników ostrej fazy,</li> <li>– wyniki badań obrazowych,</li> <li>– status aktywności zawodowej,</li> <li>– występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</li> <li>– współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostreniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;</li> </ul> </li> </ol> <p>oraz ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p> <p>4) aktywną postać choroby w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</li> </ol> <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) – co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</li> </ol> <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta</li> </ol> <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta</li> </ol> <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych 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, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> <li>— obraz kliniczny choroby,</li> <li>— czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</li> <li>— wyniki badania wskaźników ostrej fazy,</li> <li>— wyniki badań obrazowych,</li> <li>— status aktywności zawodowej,</li> <li>— występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</li> <li>— współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostreniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia.</li> </ul> </li> </ol> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>7) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego;</p> <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 programie 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</p>
--	---

	wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) w przypadku postaci osiowej: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 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,</li> <li>b) 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>.</li> </ol> </li> <li>2) w przypadku postaci obwodowej: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej <math>30\%</math> w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</li> <li>b) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej <math>50\%</math> w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>c) 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> </li> <li>2) w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia nieradiograficznej SpA postaci osiowej i obwodowej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków, w tym dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz trzech inhibitorów IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, bimekizumab);</li> <li>3) w ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</li> </ol>
<b>Czas leczenia w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</li> <li>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 1)b) lub 2)b), 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.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2;</li> <li>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt. 2 stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;</li> <li>3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</li> <li>5) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li> <li>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.</li> </ol>
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną 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;</li> <li>2) pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby;</li> <li>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 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.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Program lekowy:</b></p> <p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab i bimekizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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.</li> <li>2) u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub etanerceptu lub iksekizumabu lub sekukinumabu lub bimekizumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</li> </ol>

	<p><b>3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych</b></p> <p>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.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p> <p><b>ChPL:</b></p> <p>Zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie.</p>
<p><b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b></p>	<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;</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) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>16) EKG z opisem;</li> <li>17) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych;</li> <li>18) MR stawów krzyżowo-biodrowych.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>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;</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) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ASAS i stosowanych rutynowo w SpA.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa</b></p> <p>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;</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) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ASAS i stosowanych rutynowo w SpA.</li> </ol> <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: wniosek refundacyjny, ChPL Bimzelx

Oprócz wnioskowanego produktu dopuszczone do obrotu są również inne opakowania leku w tej samej dawce (160 mg) przeznaczone do podania podskórnego (numer pozwolenia EU, opakowanie bezpośrednie – wielkość opakowania):

- EU/1/21/1575/001, ampułko-strzykawka (szklana) – 1 ampułko-strzykawka,
- EU/1/21/1575/002, ampułko-strzykawka (szklana) – 2 ampułko-strzykawki,
- EU/1/21/1575/003, ampułko-strzykawka (szklana) – opakowanie zbiorcze: 3 (3 x 1) ampułko-strzykawki,
- EU/1/21/1575/004, ampułko-strzykawka (szklana) – opakowanie zbiorcze: 4 (2 x 2) ampułko-strzykawki,
- EU/1/21/1575/006, ampułko-strzykawka (szklana) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym – 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione,
- EU/1/21/1575/007, ampułko-strzykawka (szklana) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym – opakowanie zbiorcze: 3 (3 x 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione,
- EU/1/21/1575/008, ampułko-strzykawka (szklana) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym – opakowanie zbiorcze: 4 (2 x 2) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/21/1575/005, 20 sierpnia 2021 r., EMA Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych stawów kręgosłupa 05.06.2023 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Łuszczycyca plackowata</b> 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><b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b> 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><b>Spondyloartropatia osiowa</b> <u>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych</u> (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA) 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><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> (AS, spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi) Produkt Bimzelx jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynnym zesztywniającym 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>	<u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania</u> (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Bimzelx

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Bimzelx (bimekizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym aktualnie wskazaniu. Lek ten oceniano wcześniej w AOTMiT we wskazaniu łuszczyca plackowata (program lekowy, OT.4231.31.2022, nr w BIP 57/2022 – negatywna rekomendacja Prezesa i stanowisko RP). Aktualnie w Agencji poza przedmiotowym wnioskiem, jednocześnie Bimzelx jest procedowany we wskazaniach łuszczykowe zapalenie stawów (program lekowy, nr w BIP 12/2024) oraz aktywna postać ZZSK (program lekowy, nr w BIP 13/2024).

Dotychczas w Agencji w ramach programu lekowego we wskazaniu spondyloartropatia (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK lub zbliżonym oceniano leki:

- certolizumab pegol – Cimzia nr w BIP 276/2014<sup>1</sup> (Stanowisko Rady Przejrzystości [SRP] negatywne dla proponowanego nowego PL i pozytywne warunkowo dla połączonego rozszerzonego programu lub wydzielenia programu dla chorych z SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK; rekomendacja Prezesa Agencji [Rek] negatywna dla ZZSK, pozytywna dla nr-axSpA ) i nr w BIP 94/2016<sup>2</sup> (SRP negatywne dla proponowanego nowego PL i pozytywne warunkowo w ramach obecnego PL z rozszerzeniem o chorych z SpA albo wydzielenia odrębnego programu dla tej grupy chorych i Rek negatywna dla proponowanego nowego PL i pozytywna warunkowo w połączonym PL),
- etanercept – lek Enbrel nr w BIP 50/2015<sup>3</sup> (SRP i Rek negatywne); lek Erelzi nr w BIP 170/2018<sup>4</sup> (SRP i Rek pozytywne),
- adalimumab – Humira nr w BIP 65/2016<sup>5</sup> (SRP i Rek pozytywne warunkowo),
- golimumab – Simponi nr w BIP 61/2018<sup>6</sup> (SRP i Rek negatywne),
- sekukinumab – Cosentyx nr w 97/2021<sup>7</sup> (SRP pozytywne warunkowo i Rek negatywna na zaproponowanych warunkach/pozytywna warunkowo),
- iksekizumab – Taltz nr w BIP 119/2021<sup>8</sup> (SRP i Rek pozytywne warunkowo),
- upadacytylib – Rinvoq nr w BIP 95/2023<sup>9</sup> (SRP i Rek pozytywne warunkowo).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca (1273.0, Bimekizumab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3695>

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4547-094-2016-zlc>

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4004-050-2015-zlc>

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5703-170-2018-zlc>

<sup>5</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4476-065-2016-zlc>

<sup>6</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5470-61-2018-zlc>

<sup>7</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7438-97-2021-zlc>

<sup>8</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7489-119-2021-zlc>

<sup>9</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8179-95-2023-zlc>



### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag w zakresie pozostałych wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: M46.8 – Inne określone zapalne choroby kręgosłupa

Spondyloartropatie zapalne to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Wyróżnia się postać osiową (ang. axial Spondyloarthritis, axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (ang. peripheral Spondyloarthritis, pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. [Szczeklik 2021]

Tabela 4. Kryteria rozpoznania axSpA i pSpA

axSpA	pSpA
<p>Zapalny ból krzyża, który wystąpił przed 45. okiem życia i utrzymuje się <math>\geq 3</math> miesiące z jednocześnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (rezonansu magnetycznego lub radiologicznym) oraz występowaniem <math>\geq 1</math> innej cechy SpA albo</li> <li>• występowaniem antygeny HLA-B27 oraz obecnością <math>\geq 2</math> innych cech SpA.</li> </ul> <p>Dodatkowe cechy SpA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalny ból krzyża,</li> <li>• zapalenie stawów obwodowych,</li> <li>• zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis; w obrębie pięty),</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka,</li> <li>• zapalenie palców (dactylitis),</li> <li>• łuszczyca,</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,</li> <li>• dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ),</li> <li>• SpA w wywiadzie rodzinnym,</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• zwiększone stężenie CRP w surowicy.</li> </ul>	<p>Występowanie zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność <math>\geq 1</math> z cech SpA, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zapalenie błony naczyniowej oka,</li> <li>○ łuszczyca,</li> <li>○ choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,</li> <li>○ poprzedzające zakażenie,</li> <li>○ HLA-B27</li> <li>○ zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym,</li> </ul> </li> <li>• obecność <math>\geq 2</math> z cech SpA, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zapalenie stawów,</li> <li>○ zapalenie przyczepów ścięgniastych,</li> <li>○ zapalenie palców,</li> <li>○ zapalny ból krzyża (kiedykolwiek)</li> <li>○ SpA w wywiadzie rodzinnym.</li> </ul> </li> </ul>

Do spondyloartropatii osiowych (axSpA) należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA (nr-axSpA), czyli stan, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych w RTG. W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgien (enthesitis) i zapalenia palców (dactylitis) występują odpowiednio u około 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA. U około 12-20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI może dotyczyć nawet 2-krotnie większego odsetka pacjentów.

Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej bardzo często nie jest istotny. U jednego pacjenta mogą występować zarówno objawy osiowe, jak i obwodowe, a także subkliniczne aktywne zapalenie

stawów krzyżowo-biodrowych równocześnie z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. [Szczeklik 2021, Stajszczyk 2021]

### Epidemiologia

SpA występuje z częstością 0,9-1,7%. Według różnych badań nieradiograficzna axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet >1% populacji. Natomiast wśród chorych z SpA odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosi około 25%. Początek choroby ma miejsce przed 45 r. ż., szczyt zachorowań przypada na ok. 30 r. ż. [AWA Taltz, Stajszczyk 2022]

### Rokowanie

Osiowa spondyloartropatia (SpA) jest chorobą przewlekłą, chociaż u niewielkiej liczby pacjentów może wystąpić samoistna remisja. Większość pacjentów z osiową SpA z łagodną chorobą, ograniczoną do niewielkiego obszaru zmian, jest w stanie utrzymać prawie pełną zdolność funkcjonalną i zawodową. Najpoważniejsze konsekwencje dla układu mięśniowo-szkieletowego to nieustępujący ból kręgosłupa, zniszczenie stawu biodrowego i zespolenie kręgosłupa. Tylko u niewielkiej liczby pacjentów rozwijają się zagrażające życiu powikłania pozamięśniowo-szkieletowe.

Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone przed udostępnieniem leków biologicznych wykazało, że u około 30 procent mężczyzn chorych ZZSK miało wpływ na zatrudnienie. Jednak większość pacjentów była w stanie pracować po pięćdziesiątce. Bez terapii biologicznych aktywność choroby zwykle wahała się u poszczególnych pacjentów, a objawy zwykle utrzymywały się przez dziesięciolecia, a u około 1% pacjentów rozwinęło się stadium „wypalenia” choroby, którzy weszli w długoterminową remisję.

Rokowanie w przypadku SpA osiowej mogło ulec poprawie od lat 90. XX wieku. Może to wiązać się z dostępnością inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (TNF) od końca tej dekady, ale dowody są pośrednie i nie potwierdzają związku przyczynowego. [UpToDate 2024]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3. analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji na podstawie danych NFZ.

**Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” w latach 2017-2022**

Liczba pacjentów w programie lekowym B.82*	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów w PL (n=1039)	41	112	200	265	449	731	887
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w PL (n=1039)	41	78	102	101	207	302	208
*na czas sporządzenia niniejszej analizy rok 2023 był w pełni sprawozdany do końca czerwca							

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczebności populacji z opinii ekspertów klinicznych.

**Tabela 6. Wielkość populacji aktualnej i w której technologia byłaby refundowana wg. ekspertów klinicznych**

	prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant krajowy w dz. reumatologii	dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM Konsultant wojewódzki w dz. reumatologii
Obecna liczba chorych w Polsce	100 - 200 tys.	0,036 do 0,059% (W oparciu o dane NFZ w latach 2008-2017, M. Tłustochowicz i wsp.)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	około 4 - 9 tys.	0,5-14/100 000 osób
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 3% (oszacowanie własne na podstawie źródeł)	Docelowo około 10% (oszacowanie własne)

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, [www.reumatologia.ptr.net.pl](http://www.reumatologia.ptr.net.pl));
- Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS, [www.asas-group.org](http://www.asas-group.org))
- 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))
- British Society for Rheumatology (BSR, [www.rheumatology.org.uk](http://www.rheumatology.org.uk))
- Scottish Society of Rheumatology (SCR, [www.scottishrheumatology.org.uk](http://www.scottishrheumatology.org.uk))
- American College of Rheumatology (ACR, [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org))
- Canadian Rheumatology Association (CRA, [www.rheum.ca](http://www.rheum.ca))
- Spondyloarthritis research Consortium of Canada (SPARCC, [www.sparcc.ca/index.html](http://www.sparcc.ca/index.html)).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 08.03.2024. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od roku rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2021 r. (lek został zarejestrowany do stosowania w ocenianym wskazaniu przez EMA w czerwcu 2023 r.). Odnaleziono 2 wytyczne międzynarodowe (UpToDate 2024 oraz ASAS-AULAR 2022). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

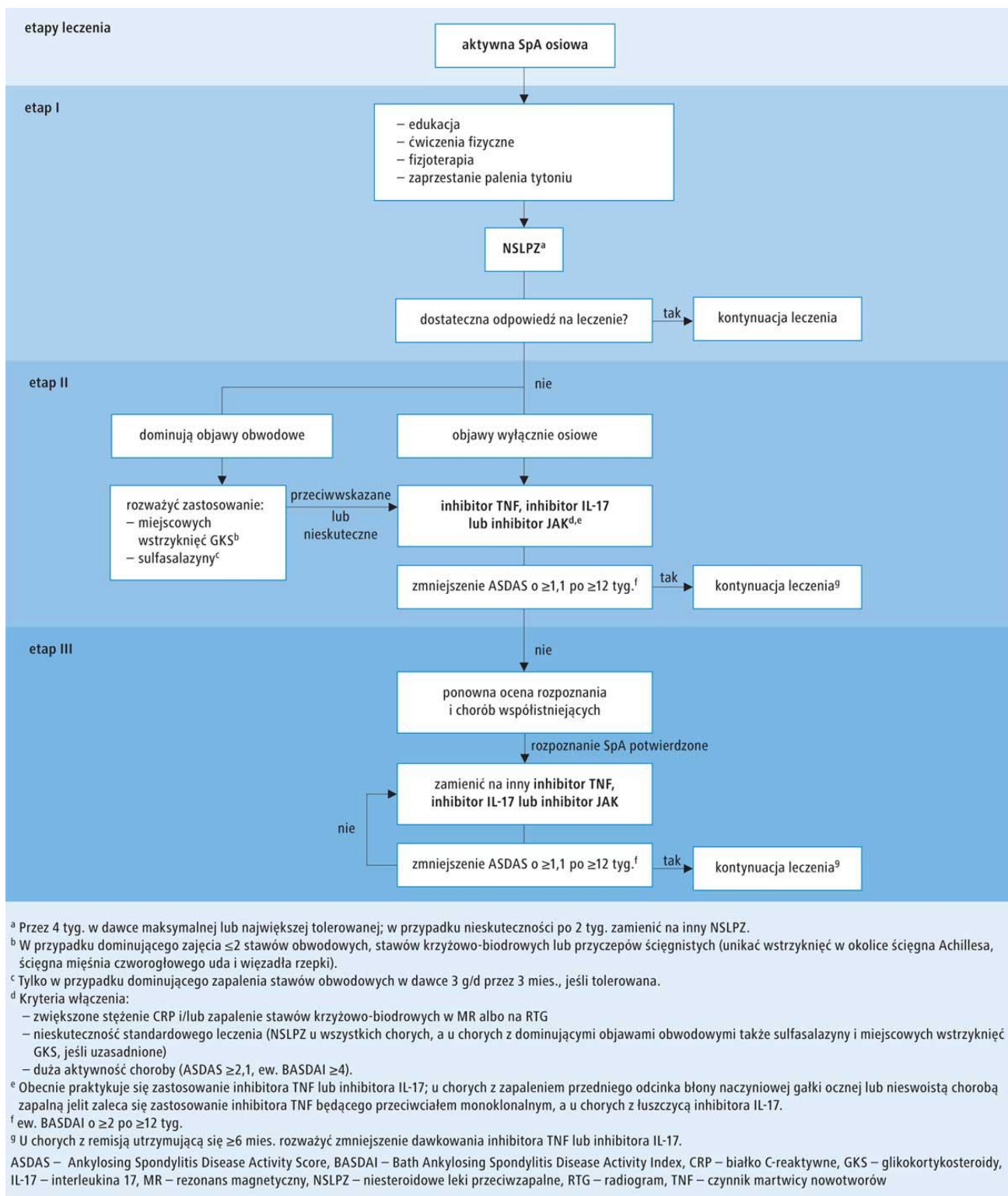
Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>UpToDate 2024</b> (międzynarodowe)</p>	<p><b><u>Leczenie dorosłych pacjentów z axSpA</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z axSpA i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie dwoma różnymi NLPZ zalecane są: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ iTNF (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizuma pegol oraz leki biopodobne); [poziom zalecenia: 2C]</li> <li>○ przeciwciała anty-IL-17 (sekukinumab, iksekizumab) oraz iJAK (tofacytynib, upadacytynib) jako alternatywy dla iTNF.</li> </ul> </li> <li>• Niewystarczająca odpowiedź na leki biologiczne (bDMARD) (wybór częściowo opierany na przyczynach przerwania leczenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku pacjentów, u których nastąpiła początkowa odpowiedź na iTNF, a następnie utrata skuteczności, należy zastosować drugi iTNF.</li> <li>○ W przypadku pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (zwykle po 3. mies. terapii każdym zastosowanym inhibitorem TNF) lub nietolerancją jednego lub dwóch iTNF, należy przejść na przeciwciała 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 iTNF.</li> <li>○ W przypadku pacjentów, którzy nie zareagowali na terapię biologiczną i iJAK, należy ocenić postawioną diagnozę. Szczególnie ważne jest dokładne rozważenie współistniejącej fibromialgii.</li> </ul> </li> </ul> <p>Bimekizumab wymieniono w kontekście choroby odpornej na standardowe terapie, wśród leków o możliwej korzyści, dla których dostępne jest niewiele dowodów.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i></p> <p>Stopnie rekomendacji: 1. Mocne zalecenie: korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie) w przypadku większości, jeśli nie wszystkich pacjentów. 2. Słabe zalecenie: korzyści i ryzyko ściśle zrównoważone i/lub niepewne.</p> <p>Stopnie dowodów: A. Dowody wysokiej jakości: spójne dowody z randomizowanych badań lub przytłaczające dowody w innej formie. B. Dowody średniej jakości: dowody z randomizowanych badań z istotnymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody w innej formie. C. Dowody niskiej jakości: dowody z badań obserwacyjnych, niesystematycznych obserwacji klinicznych lub z randomizowanych badań z poważnymi wadami. Źródło: <a href="https://www.uptodate.com/contents/grade/6">https://www.uptodate.com/contents/grade/6</a> [dostęp: 14.03.2024 r.]</p>
<p><b>ASAS – EULAR 2022</b> (międzynarodowe)</p>	<p><b><u>Aktualizacja wytycznych ASAS/EULAR dotyczących leczenia axSpA</u></b></p> <p><u>Rekomendacje (wybrane)</u></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> </ul> <p>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.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie pacjentów z axSpA powinno być zindywidualizowane, dostosowane do występujących objawów (osiowe, obwodowe, poza układem mięśniowo-szkieletowym) oraz charakterystyki pacjenta, w tym współistniejących schorzeń oraz czynników psychospołecznych. [5/D]</p> <p>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 ciągłe stosowanie, jeśli jest to konieczne do kontrolowania objawów. [1a/A]</p> <p>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]</p> <p>Można rozważyć wstrzyknięcia GKS w przypadku miejscowych stanów zapalnych. [2/B] Pacjenci z chorobą osiową nie powinni otrzymywać długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. [5/D]</p> <p>Pacjenci z chorobą wyłącznie osiową zwykle nie powinni być leczeni csDMARDs [1a/A: sulfasalazyna, metotreksat; 1b/A leflunomid; 4/A inne csDMARDs] Można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów. [1a/A]</p> <p>iTNF, iIL-17 (dotyczy IL17A*) lub iJAK należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia. Obecna praktyka obejmuje rozpoczęcie leczenia iTNF lub iIL-17 (dotyczy IL17A*). [1a/A]. Niepowodzenie leczenia konwencjonalnego oznacza niepowodzenie leczenia niefarmakologiczne i zastosowanie co najmniej dwóch NLPZ w maksymalnej dawce stosowanej w axSpA, łącznie przez okres 4 tygodni.</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 go w wytycznych.</p> <p>Po nieskuteczności leczenia b/tsDMARD należy rozważyć zmianę leczenia na inny bDMARD (iTNF lub iIL-17 [dotyczy IL17A*]) lub inhibitor JAK. [2b/B iTNF po nieskuteczności iTNF; 1b/A IL-17i po nieskuteczności iTNF; 5/D pozostałe zmiany]</p> <p>Jeśli pacjent jest w trwałej remisji, można rozważyć zmniejszenie dawki bDMARD [1a/B iTNF; 5/D iIL-17]</p> <p><u>Sila zaleceń:</u></p> <p>A – zalecenia oparto na spójnych dowodach poziomu 1; B – zalecenia oparto na spójnych dowodach poziomu 2/3 lub ekstrapolacji dowodów poziomu dowodów 1; C – zalecenia oparto na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacji dowodów poziomu 2 i 3; D – zalecenia oparto na dowodach poziomu 5 lub niespójnych/niejednoznacznych dowodach dowolnego poziomu.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań RCT; 1b – pojedyncze badanie RCT; 2a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kohortowych; 2b – pojedyncze badanie kohortowe (w tym niskiej jakości badanie RCT); 3a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kliniczno-kontrolnych; 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne; 4 – opisy przypadków oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne; 5 – opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych.</p>
<p>*bimekizumab wykazuje powinowactwo z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF (ChPL Bimzelx)</p> <p>Skróty: csDMARDs - konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, GKS - glukokortykoidy, iIL-17 – inhibitory interleukiny 17, iJAK – inhibitory kinaz Janus, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, iTNF – inhibitory czynnika martwicy nowotworu</p>	

W wytycznych UpToDate 2024 u chorych z niewystraczającą odpowiedzią na dwa leki NLPZ zalecane są iIL-17, iTNF oraz iJAK lub w przypadku nieskuteczności leków biologicznych (bDMARD) zaleca się zmianę na inny iTNF, iIL-17 lub iJAK. W wytycznych ASAS-EULAR wskazano, iż iTNF, iIL-17 lub iJAK należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia. Obecna praktyka obejmuje rozpoczęcie leczenia iTNF lub iIL-17.

W obu dokumentach nie wymienia się bimekizumabu wśród zalecanych leków, wskazano, iż w momencie powstawania zaleceń dostępnych było niewiele dowodów dla tego leku i potrzeba więcej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa w celu uwzględnienia go w wytycznych. W dokumencie UpToDate 2024 wskazano że jest to lek, który potencjalnie może przynieść korzyść pacjentom.



Rysunek 1. Algorytm leczenia axSpA wg wytycznych ASAS-EULAR 2022 (źródło: mp.pl)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trojga ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant krajowy w dz. reumatologii	dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM Konsultant wojewódzki w dz. reumatologii
<b>Istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<p>W przypadku postaci osiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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>.</li> </ul> <p>W przypadku postaci obwodowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie w skali ASDAS</li> <li>Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ASAS</li> <li>Odpowiedź na leczenie w skali BASDAI</li> </ul>
<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	<p>W przypadku postaci osiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 50% lub <math>\geq 1,1</math> jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia</li> </ul> <p>W przypadku postaci obwodowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza</li> </ul>	<p>ASDAS</p> <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 <math>&lt; 1,3</math> pkt</li> <li>Niska aktywność choroby rozumianą jako ASDAS <math>&lt; 2,1</math></li> </ul> <p>ASAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ASAS20/40/PR</li> </ul> <p>BASDAI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uzyskanie co najmniej 50-procentowej poprawy wyniku w skali BASDAI (osiągnięcie punktu BASDAI 50)</li> </ul>
<b>Technologie opcjonalne</b> Technologia (% pacj. aktualnie stosujących; % pacj. stosujących w przypadku refundacji BIM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ, (90%; 90%)</li> <li>certolizumab, (60%; 59%)</li> <li>etanercept, (15%; 12%)</li> <li>sekukinumab, (15%; 14%)</li> <li>ixekizumab (10%; 10%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory TNF-<math>\alpha</math> – certolizumab, etanercept – (73% [w tym udział certolizumabu 57%]; 5%)</li> <li>inhibitory IL-17 – iksekizumab, sekukinumab (27%; 3-5%)</li> <li>Inhibitory JAK – upoadacytynib (0%, od 04.2024)</li> </ul>
<b>Problemy z aktualnym leczeniem</b>	Nadal liczba leczonych pacjentów w tej chorobie jest zbyt mała. Zwiększenie dostępności do większej liczby leków poprawi skuteczność leczenia tej choroby	<p>Dostępne dotychczas jedynie dwie grupy leków; inhibitory TNF (tylko dwa preparaty) oraz IL-17. Od kwietnia 2024 dodatkowo refundacja upadacytynibu.</p> <p>Brak refundacji adalimumabu (lek preferowany w zapaleniu błony naczyniowej oka oraz zapalnej chorobie jelit)</p> <p>Brak refundacji - bimekizumabu (podwójnej inhibicji IL17A &amp; IL17F)</p>
<b>Rozwiązania systemowe mogące poprawić sytuację</b>	Poprawa wykrywalności i skrócenie opóźnień diagnostycznych.	Uruchomienie ośrodków wczesnego zapalenia stawów może umożliwić wczesną identyfikację pacjentów i poprawę wyników leczenia w tym osiągnięcie długoterminowej remisji.
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Nie dostrzegam żadnych problemów.	Nie dostrzegam problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii
<b>Możliwość nadużyć/niewłaściwego stosowania ocenianej technologii</b>	Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie dostrzegam
<b>Pacjenci, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	Chorzy, którzy w przyszłości rozwiną ŁZS, a aktualnie nie spełniają kryteriów diagnostycznych dla tej choroby oraz chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dostępne aktualnie w Programie.	Najlepsze wyniki osiągnięto w grupie pacjentów z aktywnym zapaleniem w MRI i podwyższonym stężeniem CRP

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant krajowy w dz. reumatologii	dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM Konsultant wojewódzki w dz. reumatologii
Pacjenci, którzy nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Nie ma takiej grupy	W przypadku pacjentów z współistniejącą aktywną, ciężką postacią zapalnej choroby jelit lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka, bimekizumab nie jest lekiem preferowanym
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Do Programu będą włączani chorzy w pierwszej linii leczenia oraz po nieskutecznym leczeniu lub z objawami niepożądanymi leków dostępnych aktualnie w programie, które będą zastępowane aktualną technologią	Punkt „technologie opcjonalne”
Kluczowe przyczyny, dla których technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Nieradiograficzna spondyloartropatia jest chorobą zapalną przewlekłą chorobą reumatyczną wymagającą skutecznego leczenia przez całe życie pacjenta. Skuteczność leczenia jest zależna od jak najwcześniejszego rozpoczęcia leczenia oraz od możliwości i liczby leków, które mogą być stosowane tak aby wybrać lek, na którym pacjent najszybciej osiągnie remisję lub co najmniej niską aktywność choroby zgodnie ze strategią T2T (treat to target). Szybkie osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby zapobiega dalszemu postępowi choroby oraz opóźnia lub zapobiega pojawieniu się wielu schorzeń współistniejących wynikających z niekontrolowanego procesu zapalnego, które generują duże koszty bezpośrednio i są bezpośrednią przyczyną przedwczesnych zgonów	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inny odmienny mechanizm działania (podwójnej inhibicji IL17A &amp; IL17F) niż sekukinumabu czy iksekizumabu - eksperci EULAR wydzielili 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 ścięgniostych i dactylitis.</li> <li>W leczeniu nr-axSpA istnieje potrzeba finansowania ze środków publicznych nowych leków o innym mechanizmie działania (znacząco ograniczony dostęp do innowacyjnych terapii) co pozwoli na personalizację terapii, jak również ułatwi leczenie trudnych przypadków, niedopowiadających na dotychczasowe leczenie.</li> </ul>
Przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii po objęciu refundacją w populacji docelowej	Okolo 10-20% populacji leczonej biologicznie w tym Programie	Punkt „technologie opcjonalne”

### 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 (DZ. URZ. Min. Zdrow. 2024.19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są we wnioskowanym wskazaniu: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab w ramach programu lekowego B.82 (poziom odpłatności – bezpłatnie, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy – 0 zł).

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
<b>B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego</b>					
certolizumabum pegol					
Cimzia, roztwór do wstrzyk. w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	2848,59	3019,50	3019,50
etanerceptum					
Enbrel, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzyk., 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	1377,00	1459,62	1459,62
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1026,00	1087,56	1087,56
Erelzi, roztwór do wstrzyk., 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2052,00	2175,12	2175,12
Erelzi, roztwór do wstrzyk. w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strzyk.	08712371016697	2052,00	2175,12	2175,12
Erelzi, roztwór do wstrzyk. we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	08712371016680	2052,00	2175,12	2175,12
Erelzi, roztwór do wstrzyk., 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2052,00	2175,12	2175,12

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
ixekizumabum					
Taltz, roztwór do wstrzyk., 80 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml	05909991282950	9280,85	9837,70	9837,70
sekukinumab					
Cosentyx, roztwór do wstrzyk., 150 mg/ml	2 amp.-strz./2 wstrz.	05909991203832	4421,37	4686,65	4686,65
upadacitinibum*					
Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3341,52	3542,01	3542,01

\*produkt leczniczy Rinvoq jest refundowany w ramach programu lekowego B.82. od 01.04.2024 r.

W tabeli poniżej przedstawiono leki i świadczenia refundowane w ramach programu lekowego B.82 na podstawie danych NFZ. Należy zauważyć, iż aktualnie w programie poza etanerceptem (ETA), certolizumabem pegol (CER), iksekizumabem (IKS), sekukinumabem (SEK) dostępny jest także upadacytinib, jednakże zostały objęte refundacją oraz kwietnia 2024 r. i dane NFZ dostępne na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA nie obejmowały sprawozdań dotyczących refundacji upadacytinibu.

**Tabela 10. Liczba pacjentów, u których zrealizowano poszczególne świadczenia w ramach programu lekowego – „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” w latach 2017-2023\***

Świadczenia w ramach PL B.82		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Leki w programie lekowym	CERTOLIZUMABUM PEGOL - INJ. 1 MG	38	110	196	257	380	541	551
	ETANERCEPTUM - INJ. 1 MG	-	-	-	5	91	145	148
	ETANERCEPTUM - s.c. (50 mg, 4 amp.-strzyk.)	-	-	-	-	-	-	3
	ETANERCEPTUM - s.c. (50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml)	-	-	-	-	-	-	10
	IXEKIZUMABUM - S.C. 1 MG	-	-	-	-	-	23	59
	SEKUKINUMAB - S.C. 1 MG	-	-	-	-	-	65	135
Świadczenia w programie lekowym	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	8	16	16	27	46	73	58
	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	32	105	186	210	295	514	371
	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	-	-	50	185	358	580	717
	diagnostyka w programie leczenia certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (spa) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zżsk	27	90	185	246	403	696	682

\* na czas sporządzenia niniejszej analizy rok 2023 był w pełni sprawozdany do końca czerwca.



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
certolizumab pegol etanercept iksekizumab sekukinumab	„Lek Bimzelx ma być finansowany w Polsce w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach Programu Lekowego B.82 <i>Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)</i> . W związku z tym stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla bimekizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.82 (...)”	Wybór zasadny Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji. Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.

Należy mieć na uwadze że od kwietnia 2024 do refundacji w ramach programu lekowego B.82. refundowany jest również lek Rinvoq (upadacytynib), jednakże na dzień złożenia wniosku wybór komparatorów jest zasadny.

## 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 dla leku Bimzelx (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią bez zmian radiograficznych jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

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.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana była pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Kryteria selekcji dla podetapu IIa – strona EMA i podetapu IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) zamieszczono w Tab. 1 AK wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - podetap I – bazy główne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.82. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. 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, chorzy na ZZSK.	-
Interwencja	Bimekizumab zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Bimzelx. Dawkowanie i sposób podawania: zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie. Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy, w ciągu 16 tyg. leczenia.	Inna niż wymieniona.	-
Komparatory <sup>10</sup>	Leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.82.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• certolizumab pegol;</li> <li>• etanercept;</li> <li>• iksekizumab;</li> <li>• sekukinumab.</li> </ul> Dawkowanie leków wskazanych jako komparatory zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.	Niezgodny z założonymi	Wskazane leki były refundowane w ramach PL B.82 na dzień złożenia wniosku Od 1 kwietnia 2024 r. w ramach ww. PL refundowany jest kolejny komparator – upadacytynib.

<sup>10</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d	-
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	-
<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. ASQoL);</li> <li>• aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS);</li> <li>• zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC MRI SIJ, MRI Berlin);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	-
<b>Typ badań</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>11</sup> ) Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	-
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż 2020 rok, o ile będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w we włączonych publikacjach pełnotekstowych.	Niezgodne z założeniami	-
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazie Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystania haseł i sposobu ich łączenia.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.02.2024 r. i obejmowały okres od dnia 01.01.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, odnaleziono badanie *Deodhar A, Machado PM, Mørup M, Taieb V, Willems D, Orme M, Pritchett D, Gensler LS. Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. Rheumatology, 2023, 00, 1–11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead598>*. Było to badanie opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, jednak Agencja zwróciła się w piśmie ws. wymagań minimalnych do wnioskodawcy z prośbą o jego uwzględnienie w analizie klinicznej.

<sup>11</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono:

- badanie pierwotne BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, ab. konf. Baraliakos 2022, ab. konf. Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023b, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Gaffney 2023, ab. konf. Ramiro 2023, ab. konf. Proft 2023);
  - dokument EMA EPAR 2023;
  - 2 opracowania wtórne: Deodhar 2023, Rudwaleit 2023;
- [REDACTED]
- 4 publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa: ChPL Bimzelx, FDA 2023, dane z baz ADRReports i WHO UMC.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>BE MOBILE 1</b> <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT,</li> <li>• podwójnie zaślepienie,</li> <li>• wieloośrodkowe (83),</li> <li>• międzynarodowe (14),</li> <li>• fazy III,</li> <li>• z otwartym przedłużeniem;</li> <li>• typ hipotezy: superiority</li> <li>• okres obserwacji: 52 tygodnie (przed rozpoczęciem badania dodatkowo 14 - 35 dni okresu przesiewowego, następnie 16 tygodni zaślepionego okresu podstawowego i 36 tygodni przedłużenia).</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b> BIM 160 mg co cztery tygodnie podskórnie</p> <p><b>Komparator:</b> PLC co cztery tygodnie podskórnie (stosowany podczas 16 tyg. podwójnie zaślepionego okresu podstawowego badania)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• aktywna choroba, wynik BASDAI i ocena całkowitego bólu pleców przez chorego <math>\geq 4</math>;</li> <li>• rozpoznana klinicznie nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa;</li> <li>• spełnione kryteria kwalifikacyjne ASAS 2009;</li> <li>• czynny stan zapalny podczas badania przesiewowego na podstawie MRI stawów krzyżowobiodrowych i/lub podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) <math>\geq 6</math>mg/l.</li> <li>• 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</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: N=128 Grupa kontrolna: N=126</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg ASAS40;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg ASAS (w tym: ASAS20, ASAS PR i ASAS 5/6);</li> <li>• aktywność choroby wg ASDAS (w tym: ASDAS-MI i ASDAS-CRP);</li> <li>• aktywność choroby wg BASDAI (w tym: poszczególne domeny BASDAI, BASDAI50, BASDAI&lt;4, a także odpowiedź ASDAS &lt;2,1 i BASDAI &lt;4);</li> <li>• wynik wg BASFI;</li> <li>• wynik wg BASMI;</li> <li>• ocena bólu kręgosłupa (w tym: ból kręgosłupa w nocy i całkowity ból kręgosłupa);</li> <li>• wynik dotyczący stanu zapalnego SPARCC MRI SIJ;</li> <li>• wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin;</li> <li>• ocena jakości życia i stanu psychicznego wg ASQoL i SF-36 PCS;</li> <li>• ocena aktywności choroby wg PtGADA;</li> <li>• wynik hs-CRP;</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych wg MASES;</li> <li>• ocena zapalenia stawów obwodowych SJC i TJC.</li> <li>• mediana hs-CRP;</li> <li>• bezwzględny wynik SPARRCC SIJ, ze względu na przedstawienie zmiany wyniku;</li> <li>• bezwzględny wynik MRI Berlin, ze względu na przedstawienie zmiany wyniku.</li> </ul>

- o [REDACTED] – w związku z wejściem upadacystynibu do refundacji z dniem 1 kwietnia 2024 r. uwzględniono go w niniejszej AK jako komparator

Szczegółowy opis badania BE MOBILE 1 znajduje się w rozdziale 11.8 w AK wnioskodawcy, natomiast badań dla komparatorów w rozdziale 11.9 AK wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badania BE MOBILE 1 wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu BE MOBILE 1 ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych również było niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Ocena badania BE MOBILE 1 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook (ocena wnioskodawcy).**

Domena	Komentarz	Ocena ryzyka błędu
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Tak, chorych przydzielono losowo do grup przyjmujących BIM lub PLC w stosunku 1:1	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Tak, randomizację przeprowadzono z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją na podstawie badania MRI/CRP oraz regionu.	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacz, personel ośrodka badawczego oraz sponsor badania byli zaślepieni pod względem przydziału chorych do grupy. BIM i PLC podawano podskórnie za pomocą ampułko-strzykawki o pojemności 1 ml przez niezaślepienego personel, który nie był zaangażowany w inne aspekty badania.	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ocena skuteczności na podstawie badania radiologicznego wykonana była niezależnie przez dwóch radiologów, a w przypadku rozbieżności oceny decyzję rozstrzygano z pomocą trzeciego radiologa. Monitorowanie bezpieczeństwa było przeprowadzane w regularnych odstępach czasu w trakcie trwania badania przez niezależny zewnętrzny komitet monitorujący dane oraz niezależne komitety ds. sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, wątrobowych i neuropsychiatrycznych. Wszystkie potencjalne zdarzenia związane z IBD zostały ocenione i sklasyfikowane przez niezależny komitet ds. żołądkowo-jelitowych.	Niskie ryzyko błędu
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawiona w badaniu.	Niskie ryzyko błędu
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

Badania włączone do NMA oceniono przy użyciu 7-punktowej listy kontrolnej York CRD dla RCT, obecnie zalecanej przez NICE. [REDACTED]

Wszystkie badania oceniono również w skali Jadad, jednak wnioskodawca nie zamieścił w analizie szczegółowej oceny. Wszystkie badania uzyskały ocenę 5/5 pkt., z wyjątkiem badania EMBARK, które oceniono na 4/5 pkt. (nie oceniono badania SELECT-AXIS 2, z uwagi na nieuwzględnienie przez wnioskodawcę UPA jako komparatora).

**Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg 7-punktowej listy kontrolnej York CRD (ocena wnioskodawcy).**

Pytanie	Badanie						
Czy randomizacja została przeprowadzona właściwie?							
Czy utajnienie przydziału leczenia było wystarczające?							
Czy na początku badania grupy były zbliżone pod względem czynników prognostycznych?							
Czy świadczeniodawcy, uczestnicy badania i osoby oceniające wyniki nie byli świadomi przydziału leczenia?							
Czy wystąpiły jakieś nieoczekiwane zaburzenia równowagi pomiędzy grupami dotyczące liczby osób przedwcześnie kończących badanie?							
Czy istnieją dowody sugerujące, że autorzy ocenili więcej punktów końcowych, niż podali?							
Czy w publikacji przedstawiono dane dla analizy ITT? Jeśli tak, to była ona poprawnie wykonana i czy zastosowano właściwe metody w przypadku postępowania z danymi utraconymi?							
kolor zielony – niskie ryzyko błędu kolor żółty – niejasne ryzyko błędu kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu							

Agencja zweryfikowała ocenę jakości badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę – nie stwierdzono rozbieżności.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

[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]

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.2.1.1. 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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 20.

[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 text block containing safety analysis results]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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


#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki publikacji Deodhar 2023 (zgłoszona w ramach wymagań minimalnych) i Rudwaleit 2023 (odnaleziona przez wnioskodawcę w ramach aktualizacji wyszukiwania) przedstawiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

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

###### Najczęściej występujące działania niepożądane wg ChPL Bimzelx

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia górnych dróg oddechowych (PSO – 14,5%, PsA – 14,6%, axSpA – 16,3%) i kandydoza jamy ustnej (PSO - 7,3%, PsA - 2,3% i axSpA - 3,7%).

###### Ostrzeżenia

###### 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. 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.

Nie stronie EMA, URPLW MiPB i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w ChPL Bimzelx.

### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawca uwzględnił 2 przeglądy systematyczne: Deodhar 2023 (wskazany również przez Agencję w piśmie dot. wymagań minimalnych) oraz Rudwaleit 2023.

Przeglądy systematyczne oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w ocenie systematyczności Cook oraz zaklasyfikowano jako IA w klasyfikacji AOTMiT.

Celem przeglądu Deodhar 2023 była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM w dawce 160 mg Q4W względem innych LMPCh u chorych na ZZSK i nr-axSpA. Natomiast celem przeglądu Rudwaleit 2023 było scharakteryzowanie produktywności chorych z axSpA, w tym zmian w produktywności po 12–16 tygodniach leczenia bLMPCh i csLMPCh.

Wyniki przeglądu Deodhar 2023 wskazują, że BIM jest skuteczną opcją w leczeniu chorych na axSpA zarówno niestosujących, jak i stosujących uprzednio LMPCh i wykazuje porównywalną skuteczność pod względem odpowiedzi ASAS z większością LMPCh, w tym z IKS, inhibitorami TNF-alfa i UPA. Ponadto BIM wykazał porównywalne bezpieczeństwo z innymi LMPCh. Wyniki analizy wykazały, że BIM wykazuje istotnie statystycznie częstszą odpowiedź ASAS20 w porównaniu z SEK w dawce 150 mg (zarówno z, jaki i bez dawki nasycającej) i porównywalne wskaźniki odpowiedzi w porównaniu z innymi LMPCh.

Z uwagi na uwzględnienie tych samych badań zarówno w publikacji Deodhar 2023 jak i przeglądzie wnioskodawcy wyniki w obu opracowanych są zbliżone.

W przeglądzie Rudwaleit 2023 wyniki wskazują na poprawę ogólnej wydajności pracy w czasie 12–16 tyg. leczenia w większym stopniu u chorych, którzy otrzymywali LMPCh niż PLC.

Obydwe ww. publikacje powstały ze wsparciem finansowym UCB Pharma.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Bimzelx, preparatu zawierającego substancję czynną bimekizumab, w postaci roztworu do wstrzykiwania we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, w leczeniu chorych z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8).

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

##### Komentarz Agencji

W ocenie analityków Agencji zastosowana technika analityczna jest niewłaściwa dla ocenianego problemu decyzyjnego. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA.

##### Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Bimzelx (BIM) uznano:

- Inhibitory TNF-alfa: etanercept (ETA) i certolizumab pegol (CER)
- Inhibitory interleukiny 17: sekukinumab (SEK) i iksekizumab (IKS).

##### Komentarz Agencji

W ocenie analityków Agencji komparator może stanowić również placebo – jako technologia możliwa do stosowania po niepowodzeniu wszystkich pozostałych technologii opcjonalnych dostępnych w ramach programu lekowego. Związane z tym ograniczenia przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent), z założeniem, że wyniki perspektyw są tożsame.

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono 61-letni (efektywnie dożywotni) horyzont czasowy analizy.

Ograniczenia dotyczące horyzontu czasowego analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

##### Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model lokalny stworzony *de novo* dla ocenianej technologii.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższych rysunkach.





Rysunek 2. Schemat modelu (AE wnioskodawcy)



Rysunek 3. Schemat modelu (AE wnioskodawcy)

Koszty i efekt kliniczny związany z wystąpieniem określonych stanów zdrowia wyznacza się w każdym cyklu modelu.

W modelu jeden cykl trwa trzy miesiące.

Nie uwzględniono korekty połowy cyklu – brak korekty motywowany jest istotnym wpływem kosztu generowanym w pierwszych cyklach modelu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 5.1. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie różnych źródeł:

- średni wiek pacjentów – 39,4 lat, za badaniem BE MOBILE 1;
- odsetek mężczyzn – 47,1%, za informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach NFZ dla programu lekowego B.82 za lata 2017-2022.

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania BE MOBILE 1 (badanie randomizowane fazy 3, w którym oceniano bimekizumab), w zakresie:

- odsetka odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tygodniach terapii;
- odsetka odpowiedzi ASDAS <1,3 po 24 tygodniach terapii.

W przypadku pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ASDAS <1,3 po 24 tygodniach przyjęto, iż odpowiedź utrzymuje się w okresie długoterminowym.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie zbioru badań dla bimekizumabu, uwzględniono dane z badań fazy 2 i 3 chorych z ZZSK – niezależnie od zmian radiograficznych i okresu obserwacji (EPAR 2023) – liczbę zdarzeń przeliczono na 100 pacjentolat.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie związane z oceną skuteczności klinicznej oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w programie lekowym B.82 dla terapii biologicznych.

Tabela 25. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w analizie (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
		Wartości alternatywne	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Odpowiedź w I cyklu	40,6%	-	35,2%	46,9%
Odpowiedź w II cyklu	48,2%	34,7%*	-	-
		41,5%**		
Prawdopodobieństwo wystąpienia AE prowadzących do zakończenia terapii	3,2%	-	2,5%	4,0%

\* chorzy spełniający ASDAS <1,3 po 12 tygodniach  
 \*\* średni odsetek chorych spełniających ASDAS <1,3 po 12 i 24 tygodniach badania

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## Śmiertelność

W modelu śmiertelność określono, z uwzględnieniem płci i wieku, na podstawie:

- danych dla populacji generalnej – tablice trwania życia (GUS 2023);
- wpływie nr-axSpA na śmiertelność – HR = 1,69, za publikacją Exarchou 2015.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji – bimekizumab;
- koszt komparatorów – etanercept, certolizumab pegol, sekukinumab, iksekizumab;
- koszt podania leków.

Dawkowanie leków określono na podstawie odpowiednich ChPL dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 6 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

### Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Bimzelx pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS), na które składa się:

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i dziennym koszcie leku uwzględnionym w oszacowaniach wnioskodawcy. Przedstawiono dodatkowo koszt leczenia w pojedynczym cyklu (określonym jako 3 podania leku).

Tabela 26. Zestawienie kosztu produktu Bimzelx, bimekizumab 160 mg, 1 wstrzykiwacz (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

RSS	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ	CH*	CHB	Koszt NFZ**
Bez RSS	Za opakowanie					

	Dzienny					
	Za cykl (3 podania)^					
Z RSS	Za opakowanie					
	Dzienny					
	Za cykl (3 podania)^					

\* oszacowanie Agencji

\*\* koszt wynikający z limitu finansowania istniejącej grupy limitowej (1273.0)

^ w powyższym zestawieniu ujednolicono przedstawiony koszt terapii w danym cyklu, przyjmując iż podanie następuje 3-krotnie, na początku każdego miesiąca w kwartale.

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marża 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHB – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%), ND – nie dotyczy

### Koszt komparatorów

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt komparatorów określony na podstawie:

- informacji o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych (ETA w formie proszku);
- danych przetargowych (pozostałe komparatory i ETA w postaci roztworu do wstrzykiwań).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt stosowanych technologii będących komparatorami dla ocenianego leku.

**Tabela 27. Koszt komparatorów uwzględniony w AE wnioskodawcy**

Wyszczególnienie	Koszt w cyklu pierwszym		Koszt w cyklu drugim		Koszt w cyklu trzecim i kolejnych	
	Za cykl	Za dzień cyklu	Za cykl	Za dzień cyklu	Za cykl	Za dzień cyklu
Etanercept*	3 389,64 zł	37,25 zł	3 389,64 zł	37,25 zł	3 389,64 zł	37,25 zł
Certolizumab pegol	9 000,00 zł	98,90 zł	5 400,00 zł	59,34 zł	5 850,00 zł	64,29 zł
Sekukinumab	10 618,23 zł	116,68 zł	4 550,67 zł	50,01 zł	4 550,67 zł	50,01 zł
Iksekizumab	11 519,98 zł	126,59 zł	6 911,99 zł	75,96 zł	7 487,98 zł	82,29 zł

\* średni ważony koszt technologii

--	--	--	--	--	--	--


### Koszt podania leków

W analizie podstawowej przyjęto, że koszt podania nie występuje ze względu na możliwość samodzielnego podania leków przez pacjenta.

W analizie wrażliwości przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem pierwszorazowego (alter 1) oraz ciągłego (alter 2) podawania leków w warunkach ambulatoryjnych.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w rozdziale 15.1. AE wnioskodawcy (str. 53-58).

Dane dotyczące HSU użyte w analizie pochodzą z publikacji Sieper 2016, w której przedstawiono wyniki HSU mierzone kwestionariuszem EQ-5D-3L – dane te pozyskano w ramach projektu The Adelphi Real World nr-axSpA Disease Specific Programmes – edycja 2011 i 2014.

Celem oszacowania wartości CUR przyjęto wartość dla osób z odpowiedzią na leczenie - 0,834.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### Komentarz Agencji

Wyniki dla celów decyzyjnych, zaktualizowane o informacje o upadacystynie (dostępnym w programie lekowym B.82 od kwietnia 2024 r.), przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA. Poniżej przedstawiono wyniki oszacowane przez wnioskodawcę w celu zestawienia ich z oszacowaniami własnymi Agencji.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 29. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	■	■	■
QALY	■	■	■

W wyniku przeprowadzonych oszacowań nie stwierdzono (zgodnie z założeniem techniki analizy minimalizacji kosztów) wzrostu długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnim horyzoncie modelowania.

#### Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono główne wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariacie z RSS i bez RSS w dożywotnim horyzoncie analizy.

Zestawienie pozostałych wyników, przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (rozdział 8. AE wnioskodawcy).

Tabela 30. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – bez RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Koszty różniące:	■	■	■	■	■

Tabela 31. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – z RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Koszty różniące	■	■	■	■	■

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z ■ kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii, w szczególności ■

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieprzedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono ranking CUR oraz oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku CUR) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ.

**Tabela 32. Zestawienie rankingu CUR oraz progowa cena zbytu netto dla analizowanej technologii (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie					
Współczynnik kosztów/użyteczności (CUR) [w zł/QALY]					
Progowa CZN [zł]					

Oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu (tabela 13. AE wnioskodawcy) są niższe niż cena wnioskowanej technologii niezależnie od uwzględnienia RSS.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 4 alternatywne warianty oszacowań:

- Uwzględnienie naliczania kosztu podania leku (pierwsze podanie lub podanie wszystkich zamiast braku);
- Alternatywne dawkowanie sekukinumabu (co 4 tyg. zamiast raz na miesiąc).

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 10 parametrów, dla których przyjęto wartości skrajne lub alternatywne do wartości podstawowej. W szczególności ocenie wpływu na wyniki modelu poddawano założenia dotyczące:

- stopa dyskontowej kosztów;
- horyzontu czasowego analizy;
- średniego wieku wejścia do modelu;
- odsetka mężczyzn;
- ryzyka zgonu chorych na ZZSK;
- koszt etanerceptu (udział prezentacji w postaci proszku);
- prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi;
- prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Wartości parametrów alternatywnych przedstawiono w tabeli 11 AE wnioskodawcy (str. 35-37).

Analizy probabilistycznej nie przeprowadzono.

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 15.5 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### Analiza scenariuszowa

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie progowych cen zbytu netto dla skrajnych scenariuszy analizy.

**Tabela 33. Wyniki analizy scenariuszowej [CZN; różnica w % względem wartości podstawowej] (model wnioskodawcy)**



Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, progowa cena zbytu netto kształtuje się w sposób zbliżony do ceny wnioskowanej niezależnie od wybranego scenariusza analizy.

Szczególną uwagę należy zwrócić na scenariusz [REDAKTOWANE]. Wyniki szerzej przeanalizowano w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

[REDAKTOWANE]. Najwyższe zmiany obserwuje się w przypadku [REDAKTOWANE]

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Możliwe jest także porównanie z brakiem terapii biologicznej (SoC) – jako nowa terapia dla pacjentów po niepowodzeniu wszystkich technologii dostępnych w ocenianym wskazaniu.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Zastosowano analizę minimalizacji kosztów – dla części komparatorów technika niezasadna.
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?	?	Założono porównywalność technologii - części punktów końcowych istotnych w problemie decyzyjnym nie przedstawiono danych pozwalających na określenie względnej skuteczności w porównaniu z komparatorami.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto dożywni horyzont czasowy analizy. Główne różnice w koszcie determinowane są w horyzoncie długoterminowym przy założeniu stałości asortymentu i wielkości kosztów technologii lekowych, co jest wątpliwe.
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wybór zestawu użyteczności nie ma istotnego znaczenia dla przyjętej techniki analitycznej. Równocześnie należy wskazać, iż technika analityczna, co najmniej dla części komparatorów, jest niezasadna.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Przeprowadzono analizy: deterministyczną (wartości skrajnych) oraz scenariuszową (wartości alternatywne). Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.
- W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 5.1. [AE wnioskodawcy – przyp. Agencji]. Biorąc pod uwagę te założenia przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych obowiązujące w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora.
- Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami Programu lekowego B.82 kryterium adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach jest zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$ , natomiast po 6 miesiącach uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością ASDAS  $< 1,3$ . W związku z tym, że w badaniach klinicznych odpowiedź ASDAS  $< 1,3$  po 6 miesiącach terapii była raportowana w pełnej populacji rozpoczynającej leczenie (bez względu na wynik osiągnięty po 3 miesiącach), w analizie przyjęto upraszczające założenie, że po 6 miesiącach leczenia niską aktywność choroby mogą wykazać tylko pacjenci z odpowiedzią BASDAI 50 osiągniętą po 3 miesiącach terapii. Założenie to stanowi pewne ograniczenie analizy, jednak biorąc pod uwagę wybraną technikę analityczną minimalizacji kosztów i przyjęcie braku różnic w skuteczności porównywanych interwencji, nie ma ono decydującego wpływu na wyniki analizy.

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Zastosowana technika analityczna zakłada brak występujących różnic między analizowanymi technologiami, także niezależnie od linii leczenia. Argumentując wybór techniki w AE oraz piśmie dot. uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał:

*Należy także zauważyć, że porównanie kosztowe (bez komponentu jakości życia) bimekizumabu oraz komparatorów we wskazaniu nr-axSpA znalazło także zastosowanie w procesie ocenianym przez NICE w Wielkiej Brytanii (NICE 2023 – przyp. Agencji). Wybór tej techniki analitycznej został uznany za właściwy przez External Assessment Group, tj. ciało doradcze NICE oceniające niezależnie dowody kliniczne oraz wpływ poszczególnych technologii medycznych na brytyjski system opieki zdrowotnej. (...)*

Powyższe jednak odnosi się do zupełnie innego problemu decyzyjnego – ocenie poddano głównie stosowanie bimekizumabu w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania (por. – NICE 2023, B.1.1. *Decision problem*, str. 10-14, a także AE wnioskodawcy, str. 52, akapit drugi), natomiast w warunkach polskich produkt leczniczy, zgodnie z proponowanym brzmieniem programu lekowego, byłby technologią z wyboru (niezależnie od wcześniejszej nieskuteczności terapii inhibitorami TNF-alfa).

Kolejna rzecz to „uznanie za właściwe” techniki analitycznej przez EAG – zgodnie z przedstawionymi uwagami (EAGR 2023, str. 55-56):

- *Evidence suggests heterogeneity in primary treatment response according to prior b/tsDMARD exposure, with treatment efficacy expected to be lower in the b/tsDMARD-experienced subgroup. However, clinical evidence to inform the b/tsDMARD-experienced subgroup is scarce. This may be of particular importance for BKZ as it is likely to be positioned at second- and subsequent lines of treatment for the majority of patients in UK clinical practice.*
- *The assumption of equivalent efficacy and safety (adherence and discontinuation) between BKZ and the comparators beyond the initial response assessment is uncertain.*
- *The appropriateness of assessing the cost-effectiveness of BKZ in the context of a cost comparison relies on the validity of the assumption of equivalent efficacy and safety of BKZ to at least one relevant comparator.*
- *Other areas of uncertainty include the primary treatment response rates and the long-term discontinuation probabilities, which determine time on treatment in the cost-comparison model. While the EAG sensitivity analyses found the results robust to alternative assumptions on these parameters, the impact of treatment discontinuation (due to lack of primary response or loss of treatment effect or tolerability) can only be fully accounted for by modelling treatment sequencing in the context of a cost-utility framework.*

Jak wskazano w przytoczonym fragmencie komentarza EAG założenie dotyczące równej skuteczności w zakresie stosowania leczenia (*adherence*) i jego przerywania jest co najmniej niepewne. W dokumentacji

NICE cytowane są dwie publikacje (Navarro-Compán 2017 oraz Deodhar 2020), w których wskazuje się na różną skuteczność technologii w zależności od linii terapii biologicznej i ich sekwencji.

- Model, co do zasady, zakłada porównywalną skuteczność BIM vs IKS, jednakże w analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dla odpowiedzi mierzonej ASDAS-ID (ASDAS<1,3), która jest kluczowym czynnikiem oceny skuteczności terapii w programie lekowym.

W przypadku włączenia technologii jako kolejna z wyboru (zamiast BSC, patrz proponowane brzmienie programu lekowego [możliwość stosowania pięciu leków vs czterech w brzmieniu obowiązującym] oraz AE wnioskodawcy – str. 50, akapit piąty) w horyzoncie dożywotnim powinny być generowane dodatkowe efekty i koszty związane z terapią biologiczną vs SoC, co nie zostało uwzględnione w modelu (chorzy żyją, ich stan poza modelem jest nieznan).

- Horyzont analizy w istotny sposób wykracza poza okres, w którym oceniane technologie korzystają z ochrony patentowej i wyłączności rynkowej. Koszt poszczególnych technologii alternatywnych może zmieniać się z analizowanym okresem obserwacji, co może mieć wpływ na stabilność różnic w koszcie między technologiami (szczególnie w przypadku inhibitorów TNF-alfa). Analitycy przeprowadzili ocenę zmiany długości horyzontu do różnych okresów, w tym średniego czasu trwania terapii. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie można uznać za konserwatywne (krótszy horyzont powoduje wzrost progowej CZN), *ceteris paribus*.
- Model nie zakłada możliwości progresji choroby do postaci radiologicznej ZZSK (r-axSpA/AS) – brak takiego założenia w horyzoncie dożywotnim może mieć (prawdopodobnie ograniczony, lecz niejasny) wpływ na wnioskowanie (Molto 2024, Wang 2016). Należy zaznaczyć, iż w programie B.36 (leczenie aktywnej postaci ZZSK ze zmianami w badaniu RTG) liczba substancji czynnych możliwych do zastosowania jest większa niż w postaci bez zmian radiograficznych.
- Nie analizowano wyników na płaszczyźnie opłacalności w postaci rozrzutu wyników kosztów-użyteczności.
- Ze względu na ww. ograniczenia i niepewności dot. struktury modelu w ocenie analityków Agencji

nie jest zasadne, ponieważ zaburza wnioskowanie dotyczące realnej efektywności kosztowej dla populacji, w której osiągnięta jest odpowiedź na leczenie ocenianą technologią i komparatorami, szczególnie w porównaniu z sekukinumabem i iksekizumabem (w porównaniu z którymi technologia generuje koszty leków w równoległym cyklu począwszy od trzeciego cyklu modelu).

przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

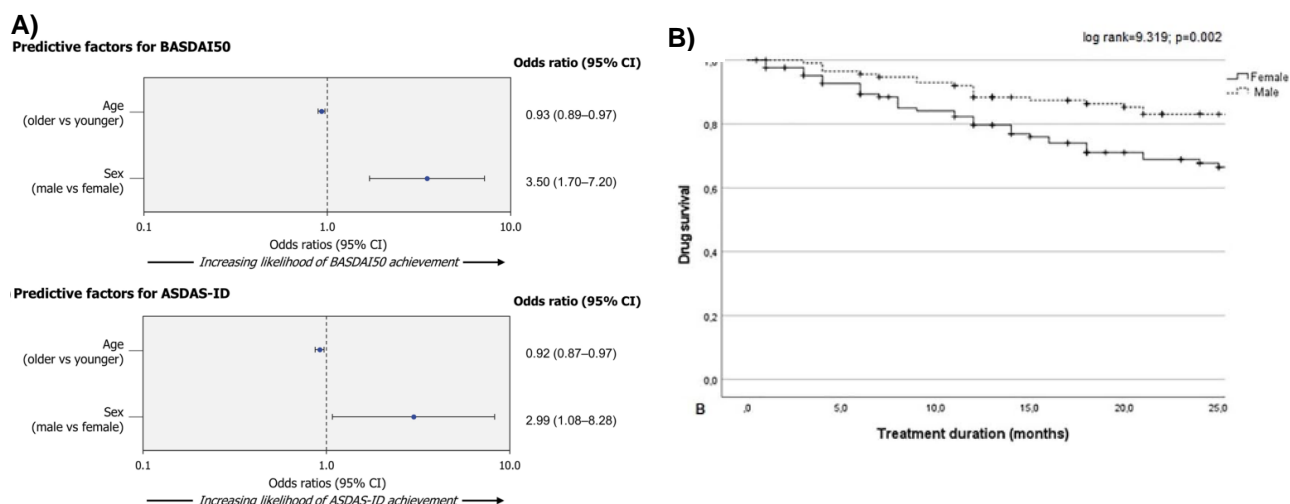
#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

Nie przedstawiono istotnych ograniczeń danych.

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Dane dotyczące skuteczności klinicznej w populacji uprzednio leczonej bLMPC<sub>H</sub> są ograniczone. Powyższe ma istotny wpływ na interpolację wyników analizy ekonomicznej na populację, w której może nastąpić zamiana leczenia z aktualnie dostępnego na bimekizumab.
- W badaniu BE MOBILE 1 odsetek mężczyzn wynosił 64,5% (w porównaniu z przyjętym w analizie 47,1%).
- Dane dotyczące skuteczności i czasu trwania terapii nie są stratyfikowane według płci. Publikacje dotyczące innych technologii stosowanych w nr-axSpA, m.in. certolizumabu pegol (iTNF-alfa, Maksymowych 2021) oraz sekukinumabu (iIL-17, Ramonda 2022) wskazują, iż może zachodzić współzależność między czasem trwania leczenia i prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi w zależności od płci, co przedstawiono dodatkowo na poniższych wykresach.





Rysunek 4. (A) Czynniki predykcyjne odpowiedzi w skali BASDAI50 i ASDAS-ID (<1,3); (B) czas trwania terapii sekukinumabem (IL- 17A) w zależności od płci (Maksymowych 2021, Ramonda 2022)

- Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych:
    - określono w populacji szerszej niż oceniana – wykorzystano informacje zagregowane z badań fazy 2 i 3 dla bimekizumabu w chorobach ZZSK bez stratyfikacji na ocenę obecności zmian radiograficznych.
    - zostało przyjęte jako jednakowe, niezależnie od ocenianej technologii (interwencji/komparatora).
  - Śmiertelność w modelu określono na podstawie publikacji Exarchou 2015 w populacji z ZZSK bez stratyfikacji na ocenę obecności zmian radiograficznych, czyli szerszej niż populacja wnioskowana. W raporcie wnioskodawcy (rozdział 5.2.) wskazano, iż jest to populacja z nr-axSpA, co jest informacją błędną.
- [Redacted]
- Koszty technologii opcjonalnych mogą być niższe ze względu na ewentualne dodatkowe elementy podziału ryzyka ocenianych komparatorów, które nie wpływają na koszt określony w przetargach.
  - W modelu pominięto aktualnie refundowaną prezentację wnioskowanego leku, tj. zawierającą dwa wstrzykiwacze (zamiast ocenianego jednego).
- [Redacted]
- W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (które mogą być różne w zależności od komparatora) oraz kosztów pośrednich obciążenia chorobą (chroniczny stan zdrowia wpływa na wydajność pracowników i zapotrzebowanie na świadczenia społeczne), na co wskazano m.in. w publikacji Sieper 2016 (tabela III).
  - Użyteczności stanów zdrowia:
    - W publikacji Sieper 2016 nie wskazano wprost jaka taryfa została zastosowana do oszacowania indeksu EQ-5D, w celu określenia parametrów zastosowano równocześnie metodę *propensity score matching* (PSM, dopasowanie charakterystyk), wskazano na zbalansowanie grup – prawdopodobnie taryfa brytyjska.
    - Nie zostały dostosowane do taryfy lokalnej (polskiej).
    - Dane zostały zacytowane niewłaściwie – wartości przedstawione w tabeli 20 AE wnioskodawcy wskazują na wartości 0,82 i 0,81 odpowiednio w populacji chorych wcześniej leczonych (co najmniej 6 miesięcy) lekami biologicznymi i nieleczonych, aczkolwiek będących kandydatami do leczenia biologicznego. Przytoczone wartości dotyczą populacji z badania. W analizie wnioskodawcy zastosowano natomiast pomiar użyteczności u chorych z odpowiedzią na leczenie biologiczne, po dostosowaniu (PSM) z populacją generalną (0,834).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną i konwergencji modelu. Nie przedstawiono walidacji zewnętrznej. Brak walidacji zewnętrznej umotywowano brakiem długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 45):

*W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących).*

*W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:*

[Redacted content]

*W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.*

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Struktura kalkulatora jest prosta i przejrzysta.

Nie stwierdzono błędów w funkcjonowaniu modelu mających istotny wpływ na analizę.

#### Walidacja konwergencji

Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny analiz ekonomicznych (rozdział 15.2 AE wnioskodawcy), którego wyniki przedstawiono w dyskusji (rozdział 14 AE wnioskodawcy) Agencja poddała weryfikacji i krytycznej ocenie.

W przeglądzie uwzględniono jedną publikację – NICE 2023, w której przedstawiono ocenę bimekizumabu w nr-axSpA oraz AS.

W analizie NICE 2023 (wraz z raportem zewnętrznej grupy weryfikującej EAGR 2023) przedstawiono ocenę bimekizumabu w porównaniu z iksekizumabem i sekukinumabem u chorych po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do inhibitorów TNF-alfa. Do oceny zastosowano model kohortowy z cyklami trwającymi 4 tygodnie w horyzoncie 10-letnim. Jako parametr skuteczności przyjęto odpowiedź BASDAI-50 po 16 tyg. oraz stałe, roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii wynoszące 5%. Głównym czynnikiem różnicującym kosztochłonność był koszt porównywanych produktów leczniczych.

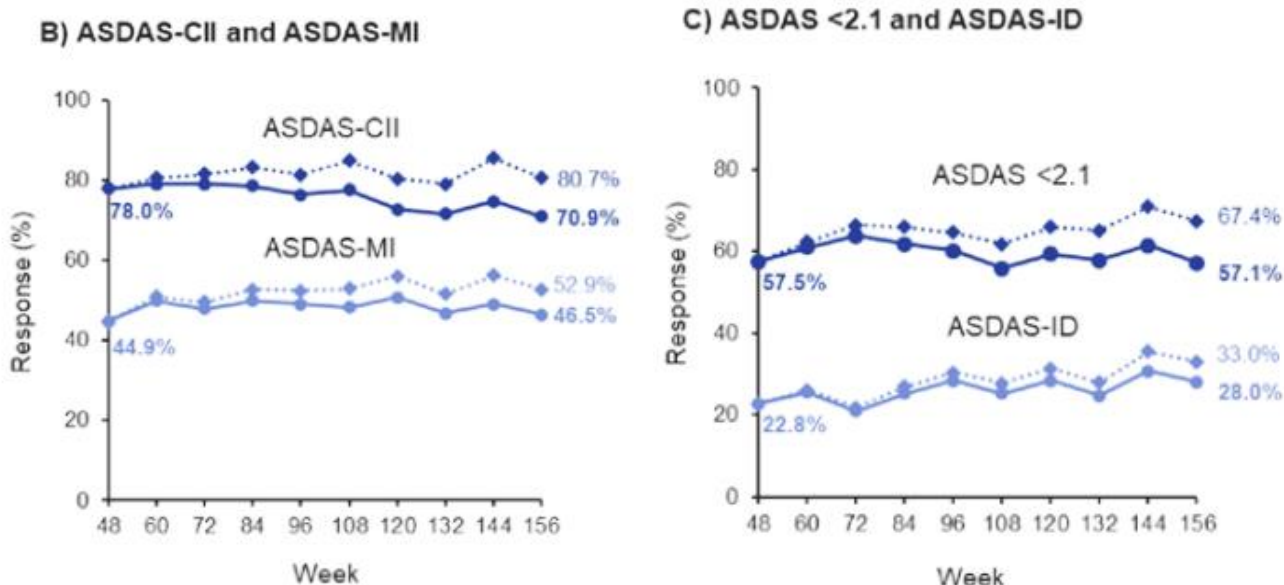
Ze względu na różnice w zakresie budowy modelu (cykle 4-tygodniowe vs 3-miesięczne) oraz kosztów technologii między krajami (brak informacji o efektywnych cenach technologii) pełna ocena konwergencji nie jest możliwa, wyniki przedstawione w dokumentacji NICE 2023 pozwalają na przyjęcie wniosku, iż koszt związany z technologią jest zbliżony do kosztu stosowania iksekizumabu. W analizie wskazano także, iż wynik oceny vs sekukinumab w dawce 150 mg jest wrażliwy m.in. na horyzont analizy (5-letni zamiast 10-letniego), co może być związane z koniecznością zastosowania dawki nasycającej SEK (wyższy koszt jest ponoszony w początkowych cyklach analizy).

#### Walidacja zewnętrzna

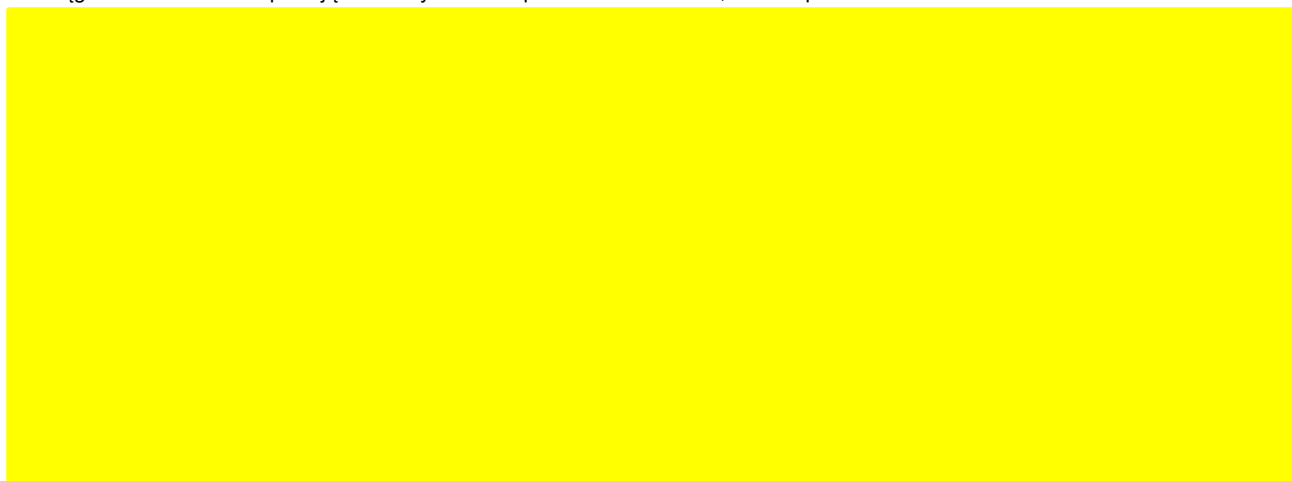
Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne publikacji dotyczących długoterminowych obserwacji chorych z nr-axSpA lub ZZSK, celem zestawienia danych wejściowych z założeniami wnioskodawcy.

Odnaleziono publikację dla ZZSK (Van der Heijde 2023), w której przedstawiono wyniki badania fazy 2 (BE AGILE + OLE) w horyzoncie 3-letnim. Zgodnie z przedstawionymi w publikacji informacjami odpowiedź na leczenie badana w cyklach co 12 tygodni utrzymywała się w analizowanym okresie na stabilnym poziomie niezależnie od parametru oceny. Po 3 latach remisję choroby obserwowano u ok. 30% chorych, [Redacted content]

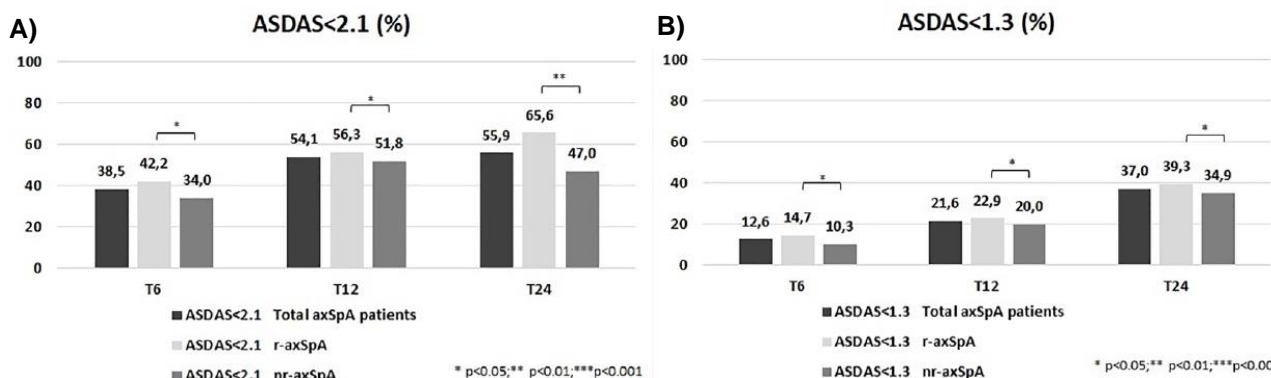


Rysunek 5. Odpowiedź na leczenie bimekizumabem: (B) klinicznie istotna (ASDAS-CII) i znacząca (ASDAS-MI), a także (C) aktywność choroby mała (ASDAS <2,1) lub remisja (ASDAS-ID) w horyzoncie 3-letnim chorych z ZZSK (Van der Heijde 2023)  
Linie ciągłe – dane wraz z imputacją dla chorych bez odpowiedzi na leczenie, linie kropkowane – dane obserwowane.



Rysunek 6. Udział kohorty kontynuującej terapię interwencjami w AE wnioskodawcy (opracowanie Agencji na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy)

Wyniki odnalezionej publikacji Ramona 2022, gdzie przeprowadzono ocenę prospektywną odpowiedzi na leczenie sekukinumabem (iIL-17) w okresie 24-miesięcznym, obserwowano stabilizację odpowiedzi ASDAS <2,1 oraz wzrost częstości remisji choroby (ASDAS <1,3).

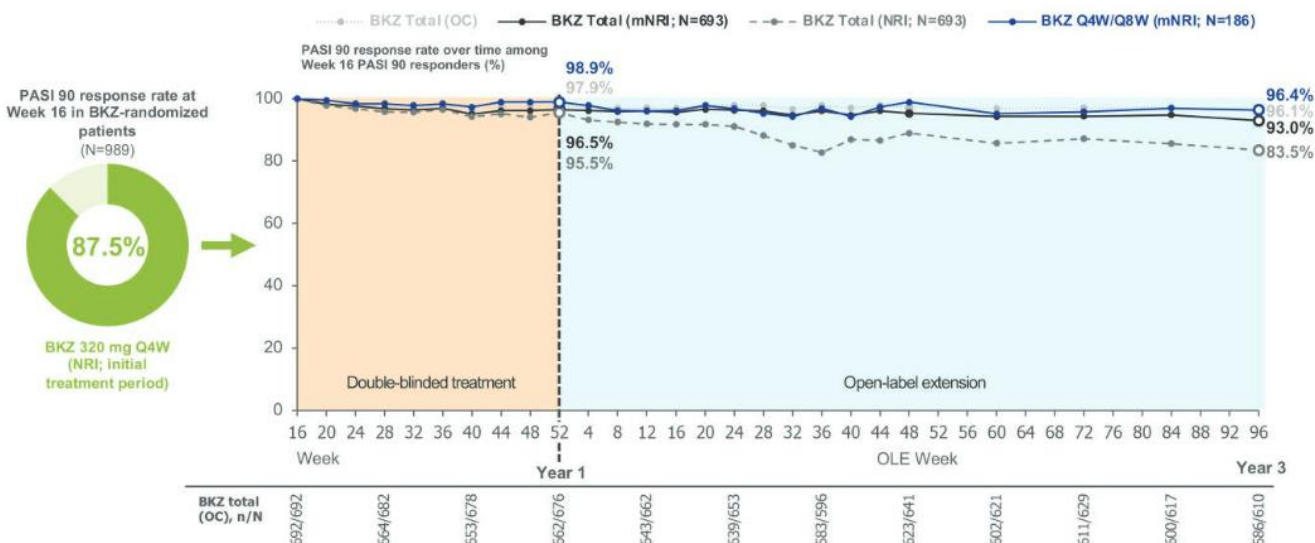


Rysunek 7. Aktywność choroby mierzona u chorych z ZZSK leczonych sekukinumabem po 6, 12 i 24 miesiącach: (A) niska aktywność, (B) remisja choroby (Ramona 2022)

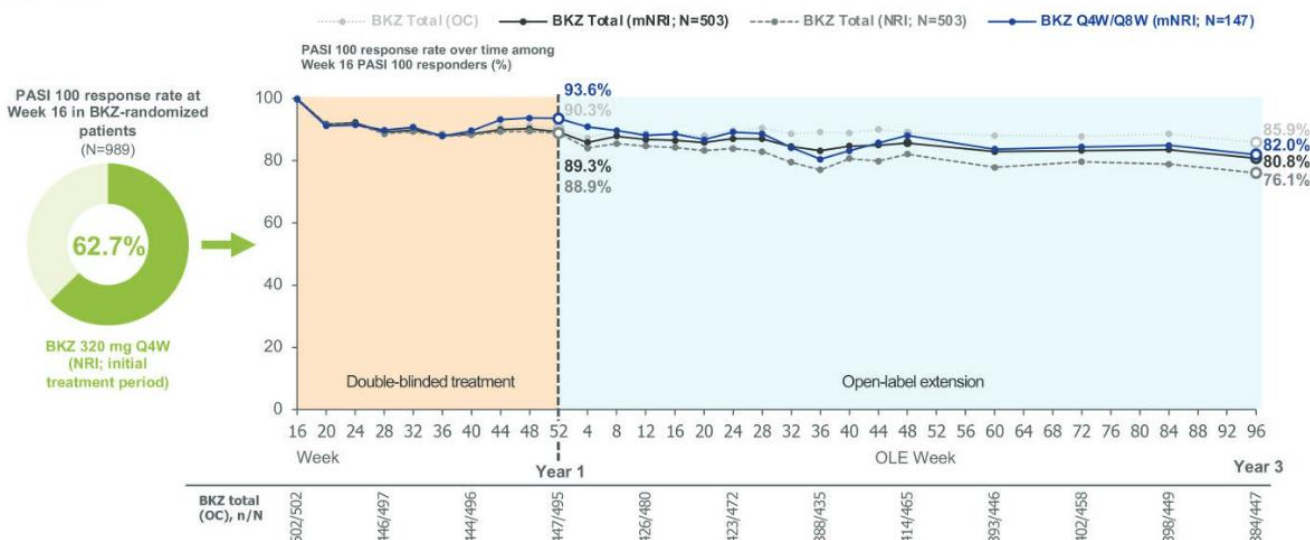
W ramach wyszukiwania odnaleziono także długoterminowe (3-letnie) wyniki skuteczności bimekizumabu w łuszczycy plackowatej (badania BE VIVID, BE READY, BE SURE + OLE - BE BRIGHT [Strober 2023]). Ze względu na odmiennność przebiegu choroby możliwość interpolacji wyników na wskazanie ZZSK jest

ograniczone. Jednocześnie należy wskazać na stabilność utrzymywania się istotnych parametrów skuteczności klinicznej w populacji z odpowiedzią po okresie pierwszej oceny skuteczności (16 tyg.).

**(a) PASI 90 in Week 16 PASI 90 Responders**



**(b) PASI 100 in Week 16 PASI 100 Responders**



Rysunek 8. Długoterminowa trwałość odpowiedzi: (a) PASI 90 i (b) PASI 100 u chorych z łuszczycą plackowatą stosujących bimekizumab w dawce zgodnej z ChPL – 320 mg (Strober 2023)

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W poniższym rozdziale przedstawiono dodatkowe oszacowania, w tym poszerzoną analizę scenariusza [redacted]. Dane uzupełniono o kosztocłonność terapii z zastosowaniem upadacytynibu (UPA), który jest refundowany w ramach programu lekowego B.82 od kwietnia 2024 r.

#### Dane i założenia

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ ws. leków refundowanych obowiązującym od kwietnia 2024 r. cena hurtowa brutto upadacytynibu (produkt leczniczy Rinvoq 15 mg) wynosi 3 542,01 zł/opak. zawierające 28 tabletek (dawkovanie 15 mg/dziennie).

Na podstawie informacji o istniejących instrumentach dzielenia ryzyka przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia w związku z realizacją zlecenia, [redacted]

Przyjęto, zgodnie z linią dot. skuteczności leków biologicznych przyjętą na rzecz oceny BIM, iż UPA ma zbliżoną kliniczną skuteczność i nie generuje różnic w efekcie zdrowotnym. Założenie takie przedstawiono w ocenie NICE dla upadacynybu we wskazaniu nr-axSpA (NICE 2023a).

Przyjęto dodatkowo, iż stosowanie leku Rinvoq nie wiąże się z dodatkowymi kosztami podania (podanie doustne) a koszt wydania leku i monitorowania skuteczności jest nieróżniący w porównaniu z pozostałymi analizowanymi technologiami.

## Wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono pełne wyniki dla analizowanego scenariusza,

Tabela 35. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – z RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	BIM	ETA	CER	SEK	IKS	UPA
Koszty różniące						
Progowa cena zbytu netto: (różnica w porównaniu z ceną wnioskowaną)						

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, aby zapewnić efektywność kosztową zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

## Porównanie długoterminowych kosztów leczenia po zakończeniu terapii inicjującej

Na poniższym wykresie przedstawiono koszt leczenia poszczególnymi technologiami w zależności od analizowanego okresu od inicjacji terapii. W ocenie analityków Agencji istotnym czynnikiem determinującym o decyzji refundacyjnej są przepływy długookresowe wynikające ze stosowania analizowanej technologii. Na wykresie przedstawiono niezdyskontowane dane dla okresu 12 miesięcy, gdzie wartości z końcowego okresu można ekstrapolować w dłuższym horyzoncie analizy.

### Rysunek 9. Kosztocłonność terapii z zastosowaniem leków z PL B.82 (opracowanie Agencji)

Wykres zawiera tajemnicze przedsiębiorstwa dla podmiotu odpowiedzialnego za lek Rinvoq (upadacynybu) pozyskane od MZ w ramach procesu refundacyjnego.

Skróty: ETA – etanercept, CER – certolizumab pegol, SEK – sekukinumab, IKS – iksekizumab, UPA – upadacynybu, BIM – bimekizumab

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Bimzelx, preparatu zawierającego substancję czynną bimekizumab, chorych z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8), którzy spełniają zapisy proponowanego brzmienia programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), w której jako komparatory uwzględniono technologie dotychczas refundowane w ramach programu lekowego B.82, tj. etanercept, certolizumab pegol, sekukinumab, iksekizumab. W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, w części dot. obliczeń własnych Agencji uwzględniono dodatkowo refundowany od kwietnia 2024 r. upadacetyniib.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zaproponowano następujące instrumenty podziału ryzyka:

[REDAKTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy stwierdzono następujące dożywotnie różnice w koszcie dla porównania BIM vs:

- ETA: [REDAKTED] zł
- CER: [REDAKTED] zł
- SEK: [REDAKTED] zł
- IKS: [REDAKTED] zł
- UPA: [REDAKTED] zł

[REDAKTED]

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA)
- Wątpliwościami dotyczącymi założenia braku różnic dot. efektywności technologii wnioskowanych i komparatorów;
- Niska jakość danych literaturowych, syntezy danych klinicznych - dla części porównań, w tym kluczowych, nie przedstawiono wyników skuteczności względnej, co istotnie ogranicza możliwość wnioskowania o efektywności kosztowej wnioskowanej technologii;
- Brak porównania z SoC, tj. w populacji po niepowodzeniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych – tu należy zaznaczyć, iż obserwowany jest spadek skuteczności praktycznej technologii w kolejnych liniach leczenia, tj. dane dla porównania z placebo przeprowadzone dla populacji wcześniej nieleczonej nie mogą stanowić podstawy klinicznej dla analizy CUA w populacji po niepowodzeniu kilku linii różnych technologii (inhibitory TNF-alfa, inhibitory interleukiny 17, inhibitory kinazy janusowej).

Powyższe ograniczenia w istotny sposób wpływają na wnioskowanie dotyczące przedstawionej analizy ekonomicznej. W związku z powyższym analitycy Agencji przedstawili dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem konserwatywnych założeń dotyczących założeń o skuteczności i kosztów technologii wnioskowanej, w szczególności [REDAKTED]. Przedstawione wyniki w pełniejszy sposób pozwalają odpowiedzieć na cel przeprowadzonej analizy efektywności kosztowej ocenianej technologii – progowa CZN = [REDAKTED] zł/opak. – oszacowanie względem etanerceptu.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji. Niespójność wskazana w rozdziale 11.2 AE wnioskodawcy wynika z faktu, iż cena iksekizumabu pozyskana została z listy refundacyjnej, a koszt BIM pochodził od wnioskodawcy,

W ramach weryfikacji analitycy Agencji podjęli próbę oceny technologii z zastosowaniem metody analizy kosztów-żyteczności przy wykorzystaniu danych i kalkulatora dostarczonego przez Wnioskodawcę. [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]. Zgodnie z tak przeprowadzonymi oszacowaniami dla porównania z certolizumabem pegol technologia jest [REDAKTED] natomiast dla pozostałych technologii opcja terapeutyczna jest [REDAKTED]. Przeprowadzone oszacowania nie [REDAKTED]

mogą jednak służyć procesowi decyzyjnemu ze względu na istotne uproszczenie modelu (brak różnicowania kosztów monitorowania leczenia, kosztów zdarzeń niepożądanych, różnicowania efektów zdrowotnych [jakości stanów zdrowia] i wpływu zdarzeń niepożądanych na generowane efekty zdrowotne, a także brak odpowiedniej parametryzacji niepewności dot. danych źródłowych). Dodatkowo, ze względu na zachodzenie okoliczności art. 13. ust. 3 o refundacji – oszacowana progowa cena zbytu netto musi być skalkulowana względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektów (CUR). Dla tak określonych warunków, przy zrównaniu efektów zdrowotnych, wyniki analizy CUA nie mają zastosowania (CZN liczona względem całkowitej kosztochłonności a nie zmian inkrementalnych).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

**Cel analizy:** oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bimekizumabu (Bimzelx, BIM) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Ponadto, w ramach analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Bimzelx w przedstawionym wskazaniu.

**Perspektywy:** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

**Horyzont czasowy analizy:** 2-letni (okres od lipca 2024 roku do końca czerwca 2026 roku).

**Scenariusze:**

- Istniejący – sytuacja obecna, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- Nowy – przyjęcie sytuacji, w której technologia wnioskowana jest refundowana zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. W scenariuszu tym lek Bimzelx będzie dostępny w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów uwzględnianych w analizie. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

#### Udziały w rynku

Udziały inhibitorów TNF-alfa oraz IL-17 w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 oszacowano na podstawie udziałów substancji z tych grup w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 w II połowie 2022 r. [Statystyki NFZ]. W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym udziały poszczególnych leków przyjęto na poziomie szacowanych udziałów poszczególnych substancji w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 w I połowie 2022 r. [Statystyki NFZ] (przy czym ze względu na fakt braku refundacji w tym okresie IKS i SEK przyjęto, że IKS oraz SEK jako leki nowej generacji przejmą po 1/4 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 w I połowie 2022 r. Natomiast dystrybucja udziałów pomiędzy CER i ETA wynika z proporcji zachowanych w ramach szacowanych udziałów tych substancji w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 w I połowie 2022 r.).

W scenariuszu nowym przyjęto, że BIM jako trzeci inhibitor IL-17 refundowany w Programie lekowym B.82 osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy (analiza podstawowa). W analizie scenariuszy testowano hipotetyczny wariant, w którym BIM jako piąty lek refundowany w Programie lekowym B.82 osiągnie 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie lekowym.

We wszystkich wariantach przyjęto, że BIM będzie odbierał udziały proporcjonalnie stosownie do udziałów terapii alternatywnych w scenariuszu istniejącym.

Od 01.04.2024 r. w programie B.82 refundowany jest kolejny lek - inhibitor JAK – upadacytynib (Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg 28 szt. 08054083020334) – lek ten nie został uwzględniony w analizie, gdyż jego wprowadzenie do refundacji nastąpiło po przekazaniu przez wnioskodawcę uzupełnionych analiz.



## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Liczebność populacji:

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych ze Statystyk NFZ za lata 2017-2022 oraz Sprawozdań NFZ za I połowę 2023 r.

### Kategorie kosztów (tylko różniące):

- koszty leków (w tym BIM);
- koszty podania leków.

Podsumowanie danych wejściowych oraz przyjętych założeń zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru	
Parametry modelu						
Długość cyklu w modelu (miesiące)	3	nd	nd	Długość cyklu odpowiadająca częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie leczenia	Założenie	
Liczba tygodni w roku	52	nd	nd	nd	Założenie	
Udziały ETA w postaci proszku w łącznym zużyciu etanerceptu	2,5%	MIN	2,3%	AE	AE	
		MAX	2,7%			
Parametry kosztowe						
VAT	8%	nd	nd	UoRef	UoRef	
Marża hurtowa	5%	nd	nd	UoRef	UoRef	
CZN za opakowanie leku Bimzelx w wariacie bez RSS (PLN)		nd	nd	nd	Wnioskodawca	
CHB za opakowanie leku Bimzelx w wariacie z RSS (PLN)		nd	nd	nd	Wnioskodawca	
Koszt 1 mg ETA w formie roztworu (PLN)	4,56	nd	nd	nd	AE	
Koszt 1 mg ETA w formie proszku (PLN)	11,40	nd	nd	nd	AE	
Koszt 1 mg CER (PLN)	4,55	nd	nd	nd	AE	
Koszt 1 mg SEK (PLN)	10,27	nd	nd	nd	AE	
Koszt 1 mg IKS (PLN)	28,80	nd	nd	nd	AE	
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	nd	nd	nd	AE	
Parametry BIA						
Horyzont czasowy analizy	2-letni	nd	nd	nd	Założenie	
Początek horyzontu czasowego analizy	1 lipiec 2024	nd	nd	nd	Założenie	
Odsetek chorych rozpocz. nową linię leczenia w rocznej populacji leczonej w PL B.82	52,6%	min	50,8%	Populacja chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 obejmuje nowych chorych w programie (I linia leczenia) oraz zmieniających terapię (II linia i kolejne) Analiza podstawowa: średni odsetek oszacowany na podstawie danych za lata 2021-2022. Wartość min: minimalny roczny odsetek w latach 2021-2022 Wartość max: maksymalny roczny odsetek w latach 2021-2022	Statystyki NFZ	
		max	54,5%			
Udziały leków w populacji	CER	43,7%	alter	38,8%	Analiza podstawowa: Wartości na poziomie szacowanych udziałów w	Statystyki NFZ

rozpocz. nową linię leczenia w PL B.82 w sc. istniejącym	ETA	19,3%	alter	11,2%	populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 w II połowie 2022 r. Wartości alternatywne: Założono, że IKS oraz SEK przejmą po 1/4 udziałów od pozostałych leków refundowanych w PL B.82. Dystrybucja udziałów pomiędzy CER i ETA wynika z proporcji zachowanych w ramach szacowanych udziałów tych substancji w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 w I połowie 2022 r. Wartości alternatywne testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Zakres czasowy danych do oszacowania udziałów w scenariuszu istniejącym"	
	IKS	9,7%	alter	25,0%		
	SEK	27,3%	alter	25,0%		
	BIM	0,0%	nd	nd		
Udziały leków w populacji rozpocz. nową linię leczenia w PL B.82 w sc. nowym	CER	43,7%	alter	35,0%	Analiza podstawowa: Założono, że BIM będzie konkurować o udziały z lekami ze swojej klasy, w związku z tym udziały inhibitorów TNF-alfa w scenariuszu istniejącym i nowym przyjęto na tym samym poziomie. Wartości alter: Wartości rozpatrywane w ramach scenariusza "wszystkie leki" z obszaru modelowanego w analizie wrażliwości jako "Grupa leków od których udziały przejmie BIM"	Statystyki NFZ
	ETA	19,3%	alter	15,5%		
	IKS	6,4%	alter	7,7%	Analiza podstawowa: Przyjęto, że BIM jako 3. inhibitor IL-17 refundowany w PL B.82 osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy, w związku z tym udziały SEK i IKS zostaną obniżone o 1/3 względem tych przyjętych dla scenariusza istniejącego. Wartości alter: Wartości rozpatrywane w ramach scenariusza "wszystkie leki" z obszaru modelowanego w analizie wrażliwości jako "Grupa leków od których udziały przejmie BIM"	
	SEK	18,2%	alter	21,8%		
	BIM	12,3%	alter	20,0%	Analiza podstawowa: Przyjęto, że BIM jako 3. inhibitor IL-17 refundowany w PL B.82 osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie od leków tej klasy. Wariant alter: Wariant, w którym BIM jako 5. lek refundowany w PL B.82 osiągnie 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie lekowym. Wartości alternatywne testowano w ramach obszaru modelowanego jako "Grupa leków od których udziały przejmie BIM".	

## Udziały

Podsumowanie udziałów w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 przedstawiono w poniższej tabeli. Należy mieć na uwadze, że analizowane leki nie obejmują upadacytynibu, który włączono do refundacji 1 kwietnia 2024 r. (po przekazaniu uzupełnionych analiz przez wnioskodawcę).

**Tabela 37. Udziały w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.82 w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym – analiza podstawowa oraz warianty alternatywne**

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	II połowa 2022 r. (analiza podstawowa)	I połowa 2022 r. (analiza scenariuszy)	inhibitory IL-17 (analiza podstawowa)	wszystkie leki (analiza scenariuszy)
ETA	19,3%	11,2%	19,3%	15,5%
CER	43,7%	38,8%	43,7%	35,0%
SEK	27,3%	25,0%	18,2%	21,8%

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	II połowa 2022 r. (analiza podstawowa)	I połowa 2022 r. (analiza scenariuszy)	inhibitory IL-17 (analiza podstawowa)	wszystkie leki (analiza scenariuszy)
IKS	9,7%	25,0%	6,4%	7,7%
BIM	0,0%	0,0%	12,3%	20,0%

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17 (pacjenci w PL B.47 – łuszczycy plackowata)	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - wariant bez RSS [mIn PLN]

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
<b>Całkowite koszty różniące</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszty leków</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszty BIM</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - wariant z RSS [mIn PLN]

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
<b>Całkowite koszty różniące</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszty leków</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszty BIM</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bimekizumabu nastąpi

Poniżej przedstawiono w tabelach wyniki szczegółowe w podziale na poszczególne leki stosowane w programie lekowym.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w podziale na substancje - wariant bez RSS [mln PLN]

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Koszt leku [mln zł]	CER					
	ETA					
	IKS					
	SEK					
	BIM					
	Suma					

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w podziale na substancje - wariant z RSS [mln PLN]

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Koszt leku [mln zł]	CER					
	ETA					
	IKS					
	SEK					
	BIM					
	Suma					

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

Tabela 43. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył w wariantcie prawdopodobnym, że BIM będzie przejmował udziały od innych inhibitorów IL-17 (iksekizumab, sekukinumab), ale rozważył też inny scenariusz w ramach analizy wrażliwości, gdzie udział BIM ostatecznie stanowi 1/5 wszystkich leków w PL B.82
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Należy mieć na uwadze, że w BIA nie uwzględniono kolejnego leku - upadacytinibu, który wszedł do refundacji 1 kwietnia 2024 r., tj. po przekazaniu przez wnioskodawcę uzupełnionych analiz

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowany lek nie był refundowany w analizowanym wskazaniu.
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	Lek stosowany w ramach programu lekowego (aktualnie także w ramach PL B.47 LECZENIE CHORYCH Z UMIARKOWANĄ I CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ (ICD-10: L40.0)
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Włączenie bimekizumabu do istniejącej grupy limitowej 1273.0, <i>Bimekizumab</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej, wnioskodawca wykorzystał dane ze Statystyk NFZ za lata 2017-2022 oraz Sprawozdań NFZ za I połowę 2023 r. Prognozowanie wielkości populacji oparto o dane rzeczywiste dotyczące włączania chorych do programu lekowego, co można uznać za właściwe podejście. Również udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie Statystyk NFZ.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością (w tym liczebność populacji i udziały leków i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

W wariancie podstawowym bimekizumab będzie przejmował udziały od innych leków z grupy inhibitorów IL-17, tj. sekukinumabu i iksekizumabu, w opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów bimekizumab mógłby też przejąć udziały od inhibitorów TNFalfa (certolizumab, etanercept). Wnioskodawca przeanalizował w ramach analizy wrażliwości wariant, gdzie bimekizumab osiągnie 1/5 udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w programie lekowym.

Aktualnie bimekizumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.47, stąd lek będzie włączony do istniejącej grupy limitowej 1273.0, *Bimekizumab*.

Analiza nie uwzględnia upadacytynibu, tj. komparatora, który został objęty refundacją w PL B.82 od 1 kwietnia 2024 r., czyli już po przekazaniu przez wnioskodawcę uzupełnionych analiz. Upadacytynib jest nowym lekiem w programie, stąd trudno szacować jego udział w puli stosowanych leków.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że

### 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.

Należy mieć na uwadze, że choć analiza wnioskodawcy była aktualna na dzień złożenia wniosku pod względem rozważanych komparatorów, to nie uwzględnia ona upadacytnibu, tj. komparatora, który został objęty refundacją od 1 kwietnia 2024 r., czyli już po przekazaniu przez wnioskodawcę uzupełnionych analiz.

#### 6.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Bimzelx spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych może mieć [REDACTED]

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted content]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 44. Uwagi ankietowanych przez Agencję ekspertów

Ekspert	Treść uwagi
<b>dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM</b> Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii	W modyfikacji dawkowania pkt 2 jest następujący zapis „u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub etanerceptu lub iksekizumabu lub sekukinumabu lub bimekizumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach” Powyższy zapis może sugerować, że jedynie bimekizumab należy rozważyć łącznie z MTX lub sulfasalazyną. Proponuję więc dodać przecinek po bimekizumabie

### Uwagi Agencji

W wytycznych ASAS-EULAR 2022 wskazano, że w ostatniej dekadzie ASDAS stał się najwłaściwszym narzędziem do oceny aktywności choroby, zalecanym przy monitorowaniu pacjentów z axSpA. (historycznie szerzej stosowano wskaźnik 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.

W uzgodnionym programie lekowym adekwatną odpowiedzią 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”, 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 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 odnaleziona wytyczna kliniczna (8 tyg. zamiast 4 tyg.).

Należy dodać, że jednym z kryteriów włączenia do badania BE MOBILE 1 był 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 (NCT03928704).



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Bimzelx (bimekizumab) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.03.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „bimzelx”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne w tym jedna warunkowa. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to że jest on dodatkową opcją leczenia immunosupresyjnego (SMC), brak dodatkowej korzyści ze stosowania bimekizumabu (G-Ba) lub podobną skuteczność do komparatorów (i większą skuteczność niż placebo – NICE). W AWMSG<sup>12</sup> wykluczono lek z oceny ze względu na ocenę NICE. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla bimekizumabu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu dorosłych z czynnym ZZSK</li> <li>• w leczeniu czynnej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (nr-axSpA) (szczegółowo przedstawiono obok)</li> </ul>	<p>Rekomendacja <b>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 odpowiedzi 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>

<sup>12</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/bimekizumab-bimzelx2/>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p><u>Uzasadnienie:</u>            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.            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.            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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spondyloartropatia osiowa</li> <li>• ZZSK (szczegółowo przedstawiono obok)</li> </ul>	<p>Bimekizumab (Bimzelx) jest <b>rekomendowany</b> do stosowania w NHS Scotland. Oceniane wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu dorosłych z czynną <u>spondyloartropatią osiową</u> 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 zeszytniającym 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. Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego 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 G-BA 2023	<p>w leczeniu dorosłych chorych na czynną osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na które wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) badanie rezonansem magnetycznym, którzy nie zareagowali dostatecznie lub nie tolerują niesteroidowych leków przeciwbólowych, lub wcześniejszą terapię biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowych korzyści ze stosowania bimekizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (Inhibitor TNF-<math>\alpha</math> [adalimumab, certolizumab pegol, etanercept lub golimumab] lub inhibitor IL17 [iksekizumab lub sekukinumab]):  <b>Nie udowodniono dodatkowej korzyści.</b>            Leczenie bimekizumabem powinni rozpoczynać i monitorować wyłącznie lekarze mający doświadczenie w leczeniu osiowej spondyloartropatii.            Uzasadnienie            Firma farmaceutyczna nie prezentuje żadnych danych dla obu populacji pacjentów na temat oceny dodatkowej korzyści stosowania bimekizumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.            Przedstawione w dokumentacji badanie BE MOBILE 1 jest randomizowanym, kontrolowanym badaniem porównującym bimekizumab z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych. Zgodnie z podejściem firmy farmaceutycznej przedstawionym w dokumentacji, badania nie uwzględnia się w niniejszej ocenie korzyści ze względu na brak porównania z odpowiednią terapią porównawczą.</p>



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Bimzelx (bimekizumab) w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Zgodnie z ChPL Bimzelx w zakresie spondyloartropatii osiowych zarejestrowane są: spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi).

Objęcie refundacją leku Bimzelx (bimekizumab) odbywałoby się w ramach istniejącej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

Spondyloartropatie zapalne to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana.

Wyróżnia się postać osiową (axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (ang. pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. Do spondyloartropatii osiowych (axSpA) należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA (nr-axSpA), czyli stan, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych w RTG.

Objawy dotyczą wielu układów w tym: ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Analiza bezpieczeństwa**

[Redacted text block]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Bimzelx, preparatu zawierającego substancję czynną bimekizumab, chorych z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8), którzy spełniają zapisy proponowanego brzmienia programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), w której jako komparatory uwzględniono technologie dotychczas refundowane w ramach programu lekowego B.82, tj. etanercept, certolizumab pegol, sekukinumab, iksekizumab. W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, w części dot. obliczeń własnych Agencji uwzględniono dodatkowo refundowany od kwietnia 2024 r. upadacytynib.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zaproponowano następujące instrumenty podziału ryzyka:

[REDAKTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy stwierdzono następujące dożywotnie różnice w koszcie dla porównania BIM vs:

- ETA: [REDAKTED] zł
- CER: [REDAKTED] zł
- SEK: [REDAKTED] zł
- IKS: [REDAKTED] zł
- UPA: [REDAKTED] zł

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy - [REDAKTED] zł/opak. (względem etanerceptu).

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu (patrz – rozdział 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA)
- Wątpliwościami dotyczącymi założenia braku różnic dot. efektywności technologii wnioskowanych i komparatorów;
- Niska jakość danych literaturowych, syntezy danych klinicznych - dla części porównań, w tym kluczowych, nie przedstawiono wyników skuteczności względnej, co istotnie ogranicza możliwość wnioskowania o efektywności kosztowej wnioskowanej technologii;
- Brak porównania z SoC, tj. w populacji po niepowodzeniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych – tu należy zaznaczyć, iż obserwowany jest spadek skuteczności praktycznej technologii w kolejnych liniach leczenia, tj. dane dla porównania z placebo przeprowadzone dla populacji wcześniej nieleczonej nie mogą stanowić podstawy klinicznej dla analizy CUA w populacji po niepowodzeniu kilku linii różnych technologii (inhibitory TNF-alfa, inhibitory interleukiny 17, inhibitory kinazy janusowej).

Powyższe ograniczenia w istotny sposób wpływają na wnioskowanie dotyczące przedstawionej analizy ekonomicznej. W związku z powyższym analitycy Agencji przedstawili dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem konserwatywnych założeń dotyczących założeń o skuteczności i kosztów technologii wnioskowanej, w szczególności modelowanie wyłącznie jednej linii terapii. Przedstawione wyniki w pełniejszy sposób pozwalają odpowiedzieć na cel przeprowadzonej analizy efektywności kosztowej ocenianej technologii – progowa CZN = [REDAKTED] zł/opak. – oszacowanie względem etanerceptu.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bimekizumabu nastąpi [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

#### Uwagi ekspertów klinicznych

Według dr hab. n. med. Bogdana Batko, prof. KA AFM, konsultanta wojewódzkiego w dz. reumatologii, w zapisie dotyczącym modyfikacji dawkowania pkt 2 „u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub etanerceptu lub iksekizumabu lub sekukinumabu lub bimekizumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach” należy dodać

przecinek po bimekizumabie, ponieważ powyższy zapis może sugerować, że jedynie bimekizumab należy rozważyć łącznie z MTX lub sulfasalazyną.

#### *Uwagi Agencji*

W wytycznych ASAS-EULAR 2022 wskazano, że w ostatniej dekadzie ASDAS stał się najwłaściwszym narzędziem do oceny aktywności choroby, zalecanym przy monitorowaniu pacjentów z axSpA (historycznie szerzej stosowano wskaźnik 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.

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”, 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 wytycznych ASAS/EULAR 2022 zawarto informację, że do leczenia za pomocą leków bLMPCCh 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 odnaleziona wytyczne kliniczne (8 tyg. zamiast 4 tyg.).

Należy dodać, że jednym z kryteriów włączenia do badania BE MOBILE 1 był 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 (NCT03928704).

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne w tym jedna warunkowa. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na to, że: bimekizumab jest dodatkową opcją leczenia immunosupresyjnego (SMC), brak jest dodatkowej korzyści ze stosowania bimekizumabu (G-Ba) lub posiada podobną skuteczność do komparatorów (i większą skuteczność niż placebo – NICE).

## 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 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
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej. (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) W następstwie ww. wymagania niespełnione są §5 ust. 1 pkt 2 oraz § 5 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>1. [redacted]</p> <p>2. W przeprowadzonej analizie klinicznej [redacted] (brak randomizowanych badań wskazujących na taką zależność w porównaniu z refundowanymi komparatorami) – nie zachodzą okoliczności § 5 ust. 3. Rozporządzenia.</p> <p>3. Analiza minimalizacji kosztów nie pozwala na określenie efektywności kosztowej ocenianej technologii [redacted]</p>	NIE	<p>[redacted], a także nie przedstawiono oszacowań CUA dla porównania z placebo / SoC, tj. jako dodatkowa opcja po niepowodzeniu wszystkich pozostałych technologii dotychczas refundowanych.</p> <p>Nie jest też pewne, czy jakość życia pacjentów stosujących różne technologie, w tym doustne, nie generuje różnic mogących mieć wpływ na oszacowania korzyści zdrowotnych.</p> <p>Należy zaznaczyć, iż niniejsza analiza ma odmienny charakter do analiz ocenianych przez NICE dla bimekizumabu i upadacytynibu, ponieważ technologię oceniano w innej populacji (z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa).</p>



## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)** 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, *Ann Rheum Dis.* 2023, 82(4): 515–526
- 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, *Arthritis Rheumatol.* 2022, 74 (suppl 9)
- Baraliakos X., Deodhar A., Van Der Heijde D. i in., Pos1103 Bimekizumab Maintained Improvements In Efficacy Endpoints And Had A Consistent Safety Profile Through 52 Weeks In Patients With Non-Radiographic And Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From Two Parallel Phase 3 Studies, *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2023, 82(Suppl 1):873-874
- 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, *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2023, 82(Suppl 1): 357-358
- Baraliakos X., Ramiro S., Magrey M. i in., Pos1106 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 Be Mobile 2, *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2023, 82(Suppl 1): 876-877
- Gaffney K., McKay N., Sengupta R. i in., Bimekizumab Improves Key Symptoms, Disease Activity And Function In Patients Across The Full Spectrum Of Axial Spondyloarthritis Up To Week 24: Results From Two Phase 3 Studies, *Rheumatology (United Kingdom)* 2023, 62: Suppl 2:ii119-ii120
- Proft F., Van Der Heijde D., Baraliakos X. i in., Pos1104 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, *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2023, 82(Suppl 1): 874-875
- 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, *Ann Rheum Dis* 2023; 0:1–15

- Deodhar 2023** 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, *Rheumatology (Oxford)* 2023, kead598

- Rudwaleit 2023** 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

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASAS/EULAR 2022** Ramiro S. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:19-34.
- IQWiG, G-BA 2023** <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-62.html>  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/965/#english> (dostęp: 07.03.2024 r.)
- NICE 2023** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta918> (dostęp: 07.03.2024 r.)
- SMC 2023** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bimekizumab-bimzelx-axspa-abb-smc2616/> (dostęp: 07.03.2024 r.)
- UpToDate 2024** [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?search=spondyloarthritis&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_r\\_ank=3](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults?search=spondyloarthritis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_r_ank=3)

### Pozostałe publikacje

- AWA Taltz** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7489-119-2021-zlc>
- ChPL Bimzelx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx (13.11.2023 r.)

<b>Deodhar 2020</b>	Deodhar A, Strand V, Conaghan PG, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. <i>BMC Rheumatology</i> . 2020;4(1):19
<b>EAGR 2023</b>	Walker R, Anwer S, Gao M, Umemneku-Chikere C, Harden M, Duarte A, Dias S. Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis: Cost comparison evaluation process. CRD and CHE Technology Assessment Group, 2023.
<b>EMA EPAR 2023</b>	European Medicines Agency, Assessment report Bimzelx®, EMA/235041/2023, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępny: 03.08.2023 r.)
<b>Exarchou 2015</b>	Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: Results from a nationwide population-based study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2015;75(8):1466–72.
<b>Maksymowych 2021</b>	Maksymowych WP, Kumke T, Auteri SE, Hoepken B, Bauer L, Rudwaleit M. Predictors of long-term clinical response in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving certolizumab pegol. <i>Arthritis Research &amp; Therapy</i> . 2021;23(1):274
<b>Molto 2024S</b>	Molto A, López-Medina C, Sepriano A, Ramiro S, de Hooge M, van Lunteren M, et al. Sacroiliac radiographic progression over 10 years in axSpA: Data from the Desir Inception Cohort. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . Published online 2024 Feb 29; doi: <a href="https://doi.org/10.1136/ard-2023-225184">https://doi.org/10.1136/ard-2023-225184</a> [dostęp: 27.03.2024 r.]
<b>Navarro-Compán 2017</b>	Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, Diaz del Campo P, Balsa A, Gratacós J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: Results from a systematic literature review. <i>RMD Open</i> . 2017;3(2):e000524
<b>NICE 2023</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis [ID6245] Committee Papers. 2023. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta918/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta918/documents/committee-papers</a> [dostęp: 27.03.2024 r.]
<b>NICE 2023a</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal: cost-comparison. Upadacitinib for treating active non-radiographic axial spondyloarthritis [ID3958] Committee Papers. 2023. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/evidence/committee-papers-pdf-11322673741">https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/evidence/committee-papers-pdf-11322673741</a> [dostęp: 09.04.2024 r.]
<b>Ramonda 2022</b>	Ramonda R, Lorenzin M, Sole Chimenti M, D'Angelo S, Marchesoni A, Salvarani C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in axial spondyloarthritis: A 24-month prospective, Multicenter Real-Life Study. <i>Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease</i> . 2022;14(.):1-18
<b>Sieper 2016</b>	Sieper J, Holbrook T, Black CM, Wood R, Hu X, Kachroo S. Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> . 2016;34(6): 975-983
<b>Sprawozdania NFZ</b>	Załączniki 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>Stajszczyk 2022</b>	Stajszczyk M. Osiove spondyloartropatie w Polsce. Dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego. Warszawa 2022. Wydawca: Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Healthcare System Navigator.
<b>Statystyki NFZ</b>	Statystyki NFZ dostępne na stronie <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms">https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms</a> [dostęp: 29.09.2023 r.]
<b>Strober 2023</b>	Strober B, Tada Y, Mrowietz U, Lebwohl M, Foley P, Langley RG, et al. BIMEKIZUMAB maintenance of response through 3 years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from the be bright open-label extension trial. <i>British Journal of Dermatology</i> . 2023;188(6):749–59.
<b>Van der Heijde 2023</b>	Van der Heijde D, Deodhar A, Gensler LS, Poddubnyy D, Kivitz A, et al. Bimekizumab long-term safety and efficacy in patients with ankylosing spondylitis: 3-year results from a phase 2b study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2021;80(suppl_1):332-3
<b>Wang 2016</b>	Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of nonradiographic axial spondyloarthritis to ankylosing spondylitis: A population-based cohort study. <i>Arthritis Rheumatology</i> . 2016;68(6):1415–21.

## 14. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

**Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 27.02.2024**

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#2	Search: bimekizumab[Title]	94
#3	Search: "bimekizumab"[Supplementary Concept]	68
#4	Search: #2 or #3	99
#5	Search: #2 or #3 Filters: English	99
#6	Search: #2 or #3 Filters: English, Polish	99
#7	Search: #2 or #3 Filters: English, Polish, from 2023/1/1 - 2024/2/27	50

**Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, data wyszukiwania: 27.02.2024**

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	bimekizumab.ti.	251
2	exp bimekizumab/	580
3	1 or 2	585
4	limit 3 to ((english or polish) and yr="2023 - 2024")	218

**Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 27.02.2024**

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	(bimekizumab):ti (Word variations have been searched)	218
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2023 and Feb 2024	80

**Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego****B.82. Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>certolizumabem pegol</i>,</li> <li>2) <i>etanerceptem</i>,</li> <li>3) <i>iksekizumabem</i>,</li> <li>4) <i>sekukinumabem</i>,</li> <li>5) <i>bimekizumabem</i>,</li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>2. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) z przewlekłym bólem krzyża trwającym &gt; 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS oraz</li> </ol> <p>z aktywną postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</li> <li>b) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p><b>Certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab i bimekizumab</b> należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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.</li> <li>2) u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub etanerceptu lub iksekizumabu lub sekukinumabu lub bimekizumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</li> </ol> <p><b>3. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych</b></p> <p>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 utrzymywaniu 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</p>	<p><b>2. 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;</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 anti-Hbc</li> <li>13) przeciwciała anti-HCV;</li> <li>14) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>16) EKG z opisem;</li> <li>17) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych;</li> <li>18) MR stawów krzyżowo-biodrowych.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>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;</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> </ol>

<p>— sulfasalazyna w dawce 2-3g/dobę lub maksymalnej tolerowanej,</p> <p>— metotreksat w dawce 25mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>przez okres minimum 3 miesięcy każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <p>c) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów</p> <p>lub</p> <p>2) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3) aktywną postać choroby w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>a) wartość wskaźnika BASDAI <math>\geq 4</math> lub ASDAS <math>\geq 2,1</math> w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>b) ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>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, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– obraz kliniczny choroby,</li> <li>– czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</li> <li>– wyniki badania wskaźników ostrej fazy,</li> <li>– wyniki badań obrazowych,</li> <li>– status aktywności zawodowej,</li> <li>– występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</li> <li>– współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;</li> </ul> <p>oraz ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p>	<p>ośrodka pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leków stosowanych pozajelitowo oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowaniem leczeniem.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.</p>	<p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ASAS i stosowanych rutynowo w SpA.</p> <p><b>4. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa</b></p> <p>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;</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) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ASAS i stosowanych rutynowo w SpA.</li> </ol> <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</p>
---	--	---

<p>4) aktywną postać choroby w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>a) liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</p> <p>oraz</p> <p>b) liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</p> <p>oraz</p> <p>c) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta</p> <p>oraz</p> <p>d) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta</p> <p>oraz</p> <p>e) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych 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, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– obraz kliniczny choroby,</li> <li>– czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</li> <li>– wyniki badania wskaźników ostrej fazy,</li> <li>– wyniki badań obrazowych,</li> <li>– status aktywności zawodowej,</li> <li>– występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</li> <li>– współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia.</li> </ul> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>7) w przypadku ciąży lub karmienia piersią dopuszcza się możliwość leczenia uzasadnioną aktualną wiedzą medyczną - do decyzji lekarza prowadzącego;</p>		<p>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>5. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>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 zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
---	--	--

<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 programie 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> <p><b>2. Adekwatna odpowiedź na leczenie</b></p> <p>1) w przypadku postaci osiowej:</p> <p>a) 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>b) 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> <p>2) w przypadku postaci obwodowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej <math>30\%</math> w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej <math>50\%</math> w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</p> <p><b>3. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</b></p> <p>1) 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.</p> <p>2) w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia nieradiograficznej SpA postaci osiowej i obwodowej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków, w tym dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz trzech inhibitorów IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, bimekizumab);</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 w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p> <p><b>4. Czas leczenia w programie</b></p> <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 1)b) lub 2)b), 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><b>5. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 2;</p> <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt. 2 stwierdzony w trakcie dwóch 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> <p><b>6. Kryteria ponownego włączenia do programu</b></p> <p>1) pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną 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 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.</p>		
---	--	--