



Rekomendacja nr 36/2024

z dnia 25 kwietnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab)

w programie lekowym:

„Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian

radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab) w programie lekowym: „Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia bimekizumabu (BIM) do programu lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) po niepowodzeniu terapii opartych o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) i klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby. Aktualnie pacjenci mają możliwość leczenia certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), iksekizumabem (IKS), sekukinumabem (SEK) i upadacytynibem (UPA). Uwzględniając powyższe, potrzeba zdrowotna jest aktualnie zabezpieczona dostępnym i refundowanym leczeniem w programie lekowym.

W analizie klinicznej wskazano na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BIM względem refundowanych komparatorów w programie lekowym B.82. W związku z tym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na wynikach

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących BIM z komparatorami.

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia BIM jest od technologii aktualnie refundowanych we wnioskowanej populacji (CER, ETA, IKS, SEK)

Ponadto analiza wpływu na budżet wskazuje na [redacted] [redacted] [redacted]. Należy wziąć pod uwagę niepewności oszacowań dotyczące liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią, a także przyjętych w modelowaniu udziałów w rynku leków.

W związku z ograniczeniami analizy klinicznej [redacted] [redacted] oraz szacowanymi [redacted] kosztami leczenia wnioskowaną technologią w porównaniu do aktualnie dostępnych terapii SpA, uzasadnione jest dążenie do obniżenia ceny produktu leczniczego Bimzelx (bimekizumab).

Uwzględniając powyższe proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający i wymagający znacznego pogłębienia.

Przedmiot wniosku

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

- Bimzelx, Bimekizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 160 mg/ml, 1 ml, GTIN: 05413787222452, cena zbytu netto: [redacted]

w ramach programu lekowego B.82. Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Spondyloartropatie zapalne (SpA) 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 SpA nie jest znana.

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

Nieradiograficzna axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet powyżej 1% populacji. W populacji chorych z SpA odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS (ang. Assessment of Spondyloarthritis International Society) dla pSpA wynosił około 25%. Obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach – radiograficznej i nieradiograficznej – nie różni się istotnie.

Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. liczba pacjentów (unikalne identyfikatory) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: M.46.8 wyniosła 4 580.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano leki finansowane w ramach Programu lekowego B.82 tj. certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab.

Wybór komparatora uznano za zasadny, niemniej aktualnie w ww. programie finansowany jest także upadacynib.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx jest wskazany do stosowania w leczeniu: łuszczyca plackowatej, łuszczykowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej.

Wnioskowane wskazanie dotyczy jednego ze wskazań zarejestrowanych tj. leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem PLC u dorosłych chorych z nieradiograficzną spondyloartropatią osiową w czasie 52 tygodni (BE MOBILE 1) oraz badanie dotyczące stosowania BIM w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, które stanowi jednostkę chorobową definiowaną jako spondyloartropatia przeważnie obwodowa.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu BE MOBILE 1 był odsetek chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu leczenia.

Jakość badania oceniono za pomocą narzędzia RoB2 (wg Cochrane Handbook) i w każdej z domen kwestionariusza stwierdzono niskie ryzyko błędów systematycznych.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z komparatorami.



W analizie uwzględniono ponadto 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność leczenia BIM względem innych leków modyfikujących przebieg choroby (Deodhar 2023, Rudwaleit 2023).

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej terapii.

Skuteczność

BIM vs PLC (BE MOBILE 1)

W 16. tygodniu leczenia 40% poprawę aktywności choroby (ASAS40) uzyskano u większego odsetka chorych w grupie BIM (47,7%) niż w grupie PLC (21,4%):

- OR=3,34 (95% CrI: [1,93; 5,78], NNT= 7 [3; 7], p<0,001, IS).

[Redacted text block]

BIM vs CER / IKS / SEK / ETA / UPA (Deodhar 2023, Rudwaleit 2023)

Zgodnie z wnioskami opracowań wtórnych BIM wykazuje porównywalną skuteczność pod względem odpowiedzi ASAS z większością leków modyfikujących przebieg choroby (w tym z IKS, inhibitorami TNF-alfa i UPA) oraz porównywalne bezpieczeństwo względem bLMPCh (Deodhar 2023).

Wyniki wskazują ponadto na poprawę ogólnej wydajności pracy w czasie 12–16 tyg. leczenia w większym stopniu u chorych, którzy otrzymywali leki modyfikujące przebieg choroby względem PLC (Rudwaleit 2023).

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

Wg ChPL Bimzelx do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: 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%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo BIM z CER, ETA, SEK, IKS i UPA w populacji docelowej, [Redacted text block]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 zł).

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

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (61 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Ocenianą interwencję tj. bimekizumab (BIM) porównano z inhibitorami TNF-alfa: etanercept (ETA) i certolizumab pegol (CER) oraz inhibitorami interleukiny 17: sekukinumab (SEK) i iksekizumab (IKS).

W analizie uwzględniono koszty ww. leków i ich podania.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie BIM jest [REDACTED]

[REDACTED]

Wartość ceny zbytu netto (z uwzględnieniem RSS i bez RSS), przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi: [REDACTED] dla porównania BIM vs ETA.

Przeprowadzone warianty analizy wrażliwości potwierdzają wnioski z analizy podstawowej.

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z oszacowaniem własnym stosowanie BIM jest [REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Parametry wejściowe modelu zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania, opieki zdrowotnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie z RSS, wiązać się będzie [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji oraz przyjętych przez wnioskodawcę udziałów w rynku leków.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w SRP i AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Zgodnie z wytycznymi (ANZMUSC/ARA 2024, PANLAR 2023, ASAS-EULAR 2022, SFR 2022, SIR 2021, NICE 2021, ACR/SAA/SPARTAN) leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby zalecane są jako II linia leczenia axSpA, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leki z grupy NLPZ. Rekomendowane jest stosowanie inhibitorów IL-17 – sekukinumabu, iksekizumabu lub inhibitorów TNF-alfa – etanerceptu, certolizumabu pegol. W przypadku niepowodzenia leczenia należy zamienić leczenie na alternatywny lek z tej samej grupy inhibitorów lub zastosowanie inhibitora JAK – tofacytynybu, upadacytynybu. W wytycznych nie uwzględniono bimekizumabu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Bimzelx (bimekizumab) w populacji chorych ze spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK:

- pozytywna warunkowa rekomendacja NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z 2023 roku;
- pozytywna rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium) z 2023 roku;
- ocena G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) z 2023 roku.

W rekomendacji NICE uwzględniono, że według przedłożonych badań klinicznych, bimekizumab jest skuteczniejszy niż placebo. Podkreślono, że nie porównywano bezpośrednio bimekizumabu z sekukinumabem i iksekizumabem, natomiast wyniki porównania pośredniego sugerują podobną skuteczność tych leków. Zwrócono uwagę również na konieczność przeprowadzania oceny odpowiedzi na bimekizumab po 16 tygodniach leczenia.

Według stanowiska SMC bimekizumab jest dodatkową opcją wśród leków immunosupresyjnych stosowanych w ocenianych wskazaniach (spondyloartropatia osiowa, ZZSK).

W ocenie G-BA nie udowodniono dodatkowych korzyści ze stosowania bimekizumabu w porównaniu z komparatorami (Inhibitory TNF- α /inhibitor IL17).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bimzelx (bimekizumab) jest finansowany w UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.02.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2301.2023.13.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Bimzelx (bimekizumab) w programie lekowym: „Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w programie lekowym: Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8).

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.3.2024 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)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Bimzelx (bimekizumab) w programie lekowym: Leczenie chorych z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)