

Liečivo bimekuzumab (Bimzelx) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom na liečbu dospelých pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou po predchádzajúcej liečbe

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 31353; ATC skupina: L04AC21; ŠÚKL kód: 8541D).

Zadávateľ: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 13.05.2024*

Vedúci projektu pre klinickú časť: Mgr. Filip Tomek

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Lucia Grajcarová, M.Sc.

Autori: Mgr. Marek Juračka, Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z. z., a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo bimekuzumab (Bimzelx) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t. j. 04.01.2024. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 05.01.2024), t. j. termín 13.05.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z. z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Bimzelx aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Bimzelx je pre použitie v danej indikácii práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Bimzelx zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 13.05.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá MZ SR. Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31353>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Bimzelx. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika

Psoriatická artritída (PsA) je chronické systémové zápalové ochorenie spojené so psoriázou, ktoré postihuje primárne kĺby a šlachy. Postihnutie kĺbov môže byť periférne (kĺby končatín), axiálne (postihuje hlavne kĺby chrbtice a panvy) alebo môže ochorenie postihovať obe oblasti. Ochorenie sa obvykle rozvíja od 3. dekády života a vyskytuje sa rovnomerne u mužov aj žien. Príčina ochorenia nie je známa, predpokladá sa vplyv genetiky a vonkajších faktorov (infekcie, stres, niektoré lieky). Rizikovým faktorom je tiež stav psoriatického ochorenia (závažnosť, lokalita). U väčšiny pacientov predchádza psoriáza postihnutiu kĺbov, u časti pacientov dochádza k postihnutiu kože a kĺbov súčasne alebo sa ojedinele môže prejaviť postihnutie kĺbov pred kožnými zmenami. Odhad výskytu PsA u pacientov so psoriázou sa pohybuje medzi 14 - 31 %, odhaduje sa 2,7 - 3,2 % nových prípadov PsA ročne.

PsA má výrazný vplyv na kvalitu života pacientov. Pacienti s PsA trpia bolesťou a stuhnutím v postihnutých kĺboch a pociťujú výraznú únavu. Prítomná môže byť tiež daktylitída, ktorá sa prejavuje opuchom celého prsta (tzv. párkovitý prst) a je spôsobená zápalom všetkých kĺbov a šlachy prsta. Ochorenie môže mať aj mimokĺbové prejavy, medzi ktoré patria napríklad zápal očí, opuch končatín a nechtové lézie. Pacienti s PsA môžu mať vyššie riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení, osteoporózy a i. Depresia a úzkosť sa vyskytujú častejšie u pacientov s PsA v porovnaní s pacientmi so psoriázou.

PsA je potenciálne závažné ochorenie. Aktívne a neliečené ochorenie môže viesť k nezvratnému poškodeniu kĺbov, čo môže značne obmedziť mobilitu pacienta, jeho sebestačnosť a nezávislosť od okolia a významne znížiť kvalitu života pacienta. Liečba sa zameriava na potlačenie zápalu a aktivity ochorenia, prevenciu štrukturálneho poškodenia kĺbov a kontrolu príznakov ochorenia, ako je bolesť.

Držiteľ registrácie požiadal 29.12.2023 o úhradu lieku Bimzelx (liečivo bimekizumab) pre balenie 2x160 mg (subkutánna injekcia) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou PsA po predchádzajúcej liečbe s podmienkami, ktoré sú zhrnuté v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Bimzelx v predmetnej indikácii v 04/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva bimekizumab (liek Bimzelx) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní liečivo bimekizumab (liek Bimzelx) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva bimekizumab (liek Bimzelx)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriatická artritída • MKCH-10²: M07.0, M07.1, M07.2, M07.3. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s aktívnou psoriatickou artritídou, ktorí neodpovedajú adekvátne alebo netolerujú liečbu najmenej jedným antireumatikom modifikujúcim ochorenie (DMARD). <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA³ testom: <ul style="list-style-type: none"> ○ reumatológ u dospelých pacientov pri aktívnej psoriatickej artritíde, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom, ktorí neodpovedajú adekvátne alebo netolerujú liečbu najmenej jedným antireumatikom modifikujúcim ochorenie (DMARD). • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: REU (reumatológ) <p>MeSH⁴: Arthritis, Psoriatic</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Bimekizumab (BKZ) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX)</p> <ul style="list-style-type: none"> • BKZ je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá selektívne viaže a tým inhibuje cytokíny interleukín (IL)-17A, IL-17F a IL-17AF, čo má viesť k výraznému zníženiu lokálneho a systémového zápalu a následne k zmierneniu klinických prejavov a príznakov ochorenia. Odporúčané dávkovanie je 160 mg (jedna subkutánna injekcia) každé 4 týždne. U pacientov so PsA a zároveň so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je odporúčaná dávka 320 mg podávaná vo forme 2 subkutánnych injekcií (s.c.) po 160 mg v 0., 4., 8., 12., 16. týždni a potom každých 8 týždňov. • MTX je antimetabolit, analóg kyseliny listovej. Mechanizmus, na základe ktorého MTX pôsobí u pacientov s PsA nie je plne objasnený, predpokladá sa účinok MTX cez redukciu zápalu a potlačenie imunitného systému. Odporúčaná začiatková dávka je 7,5 mg metotrexátu jedenkrát týždenne, dostupné sú parenterálne aj perorálne liekové formy. Podľa potreby možno celkovú dávku navýšiť, pričom sa nemá prekročiť týždenná dávka 25 mg MTX. Podľa odpovede na liečbu sa má dávka znižovať až na najnižšiu účinnú dávku. <p>MeSH⁴: bimekizumab, methotrexate</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Adalimumab (ADA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na faktor nekrotizujúci nádory-alfa (TNF-α), a tým má zmierňovať zápal a iné príznaky ochorenia. • Odporúčaná dávka v indikácii PsA je 40 mg ADA s.c. injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. <p>Certolizumab (CER)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je monoklonálna protilátka, ktorá zabraňuje väzbe TNF-α na jeho receptor, a tým má zmierňovať zápal a iné príznaky ochorenia. • Dávkovanie: začiatková dávka je 400 mg, podávaná vo forme dvoch 200 mg s.c. injekcií, v 0., 2. a 4. týždni. Po začiatkovej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne. <p>Etanercept (ETA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je ľudský proteín, ktorého mechanizmus účinku má spočívať v zabránení väzby TNF na jeho receptor nachádzajúci sa na povrchu buniek. Jeho

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Choroby svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva \(M00 - M99\)](#)

³ Imunologický test na tuberkulózu

⁴ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>zablokovanie zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi, čo má mať za následok zmiernenie zápalu a iných príznakov ochorenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dávkovanie: 25 mg s.c. injekciou dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných s.c. injekciou jedenkrát týždenne. <p>Golimumab (GOL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje TNF-alfa, čím má redukovať zápal a príznaky ochorenia. • Dávkovanie: 50 mg sa podáva s.c. injekciou raz mesačne, vždy v rovnaký deň. <p>Guselkumab (GUS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne viaže na IL-23 a blokuje jeho biologickú aktivitu. Tým má znižovať zápal a príznaky ochorenia. • Dávkovanie: 100 mg podaných s.c. injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov je možné (podľa klinického úsudku) zväžiť dávkovanie 100 mg každé 4 týždne. <p>Sekukinumab (SEK)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1/κ, ktorá väzbou na prozápalový cytokín IL-17A zamedzuje interakciu s receptorom IL-17, čo má mať za následok zníženie aktivity imunitného systému, zápalovej aktivity a iných príznakov ochorenia. • Dávkovanie u pacientov s PsA bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNF-alfa je 300 mg podaných pomocou s.c. injekcie so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov sa odporúča dávka 150 mg so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Dávka môže byť zvýšená na 300 mg na základe klinickej odpovede. <p>Upadacitinib (UPA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je imunosupresívum, selektívny a reverzibilný inhibítor Janusovej kinázy (JAK). Blokovaním pôsobenia JAK má UPA znižovať zápal a zlepšovať príznaky ochorenia. • Odporúčaná dávka UPA podľa SPC je 15 mg jedenkrát denne perorálne. <p>MeSH⁴: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, guselkumab, secukinumab, upadacitinib.</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktivita ochorenia • progresia ochorenia (štrukturálne poškodenie) • fyzikálna funkcia <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)

⁵ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQoL (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	<ul style="list-style-type: none"> nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁶</p>

⁶ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EULAR⁷ a GRAPPA⁸ a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁹).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹⁰, IQWiG¹¹, CADTH¹², HAS¹³, ZIN¹⁴).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁷ z angl. European Alliance of Associations for Rheumatology

⁸ z angl. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

⁹ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹⁰ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹¹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹² [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹³ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁴ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.