Protokol hodnotenia č. 62B/2024

Liečivo bimekizumab (Bimzelx) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu 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

Autorka: Mgr. Kristína Janáková, 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 bimekizumab (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 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 ošetrujúceho 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

Axiálna spondylartritída (ax-SpA) je chronické autoimunitné zápalové ochorenie, ktoré sa objavuje do 45. roku života a má významný vplyv na kvalitu života pacienta a jeho pracovný a spoločenský život.

Ax-SpA postihuje osovú (axiálnu) časť tela, teda chrbticu a sakroiliakálne kĺby (kĺby, ktoré spájajú krížovú a bedrovú kosť), kde dochádza k primárnemu zápalu. V prípade, že je ax-SpA bez jasných štrukturálnych poškodení sakroiliakálnych kĺbov viditeľných na röntgenových snímkach, je ochorenie definované ako ax-SpA bez rádiografického dôkazu (nr-ax-SpA). Nie u všetkých pacientov s nr-ax-SpA musí dôjsť k vyvinutiu ax-SpA s rádiografickým dôkazom. V prípade pretrvávajúcej vysokej zápalovej aktivity a nedostatočnej liečby môže v priebehu nasledujúcich rokov dôjsť k tejto zmene až u 60 % pacientov.
Ochorenie nr-ax-SpA postihuje mužov a ženy v približne rovnakej miere. Medzi rizikové faktory patrí predovšetkým genetika a z vonkajších faktorov je to fajčenie. Najčastejším symptómom nr-ax-SpA je chronická (trvanie viac ako 3 mesiace) bolesť chrbta. Bolesť a stuhnutie sa najčastejšie vyskytuje v driekovej časti chrbtice alebo v krížovej oblasti a je najhoršia ráno a po dlhšom odpočinku. Ochorenie môžu sprevádzať aj symptómy mimo svalovo-kostrového aparátu, ako sú zápaly uveálnej časti oka, zápalové ochorenia čriev alebo psoriáza.
Súčasná liečba nr-ax-SpA sa zameriava na zmiernenie bolesti a zníženie zápalu. Pacientom je odporúčané cvičenie alebo fyzioterapia.

Držiteľ registrácie požiadal 29.12.2023 o úhradu lieku Bimzelx (liečivo bimekizumab) pre balenie 2x160 mg (subkutánna injekcia) na liečbu dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu po predošlej liečbe s ďalšími podmienkami (Tabuľka 1). EMA[1] odporučila použitie lieku Bimzelx v predmetnej indikácii v 04/2023.

Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre MZ SR na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva bimekizumab (liek Bimzelx) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v pacientskej populácii dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu po predchádzajúcej liečbe na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa 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

Populácia (z angl. **P**opulation)	**Diagnóza:** • Axiálna spondylartritída • MKCH–10[2]: M46. **Populácia podľa EMA:** • Dospelí pacienti s aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, a to zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), ktorí neodpovedali adekvátne na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú. **Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** • Hradenú liečbu môže indikovať po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom: ○ reumatológ u dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, a to zvýšenou hladinou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo podľa vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MR), ktorí neodpovedali adekvátne na ktorýkoľvek anti-TNF inhibítor a nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: DER (dermatológ), REU (reumatológ). MeSH[3]: Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis
Intervencia (z angl. **I**ntervention)	**Bimekizumab** • Je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá sa selektívne viaže a inhibuje cytokíny interleukín (IL)-17A, IL-17F a IL-17AF, čo má viesť k zníženiu lokálneho a systémového zápalu a následne k zmierneniu klinických prejavov a príznakov ochorení. • Odporúčaná dávka je 160 mg (podaná ako jedna subkutánna injekcia) každé 4 týždne. MeSH: bimekizumab
Komparátor (z angl. **C**ontrol)	**Adalimumab (ADA)** • Je monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje faktor nekrotizujúci nádory α (TNF-α) a tým má zmierňovať zápal a iné príznaky ochorení. • Dávkovanie: 40 mg subkutánnou (s.c) injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň **Certolizumab pegol (CZP)** • Je pegylovaná monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje TNF- α a tým má zmierňovať zápal a iné príznaky ochorení. • Dávkovanie: začiatočná dávka je 400 mg, podávaná vo forme dvoch 200 mg s.c. injekcií, v 0., 2. a 4. týždni. Po začiatočnej dávke je odporúčaná udržiavacia dávka 200 mg každé 2 týždne alebo 400 mg každé 4 týždne. U pacientov s pretrvávajúcou remisiou sa môže zvážiť zníženie udržiavacej dávky na 200 mg každé 4 týždne. MeSH: adalimumab, Certolizumab Pegol
Ukazovatele (z angl. **O**utcomes)	

[2] Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).
[3] MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Klinická účinnosť	**Mortalita** • **OS** (z angl. Overal Survival; celkové prežívanie) **Morbidita** • **Zlepšenie (odpoveď) podľa ASAS** (z angl. Assessment of SpondyloArthritis International Society) • **Zlepšenie podľa ASDAS** (z angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) • **Zlepšenie podľa BASDAI** (z angl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). **Kvalita života:** • **HRQoL** (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D[4] a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. Severe Adverse Events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. **S**tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu[5]

[4] 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.

[5] 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 ASAS-EULAR a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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, SÚKL[6]).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC[7], IQWiG[8], CADTH[9], HAS[10], ZIN[11]).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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 pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

---

[6] SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

[7] SMC z angl. Scottish Medicines Consortium.

[8] IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

[9] CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

[10] HAS z fran. La Haute Autorité de Santé.

[11] ZIN z hol. Zorginstitut 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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.