

PATVIRTINTA
Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
 (Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2025 m. d.
 įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

BIMZELX 160 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Bimekizumabas

STV-237

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas/ pareiškėjo atstovas	Medis Pharma Lithuania UAB
1.2	Vaistinio preparato registracijos data	2021 m. rugpjūčio 20 d.
1.3	Vaistinio preparato registracijos teisinis pagrindas (Direktyvos 2001/83/EB str.)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis) <input type="checkbox"/> 10.4 str. (panašus biologinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date. Nr.
1.5	Ar atliktas bendras klinikinis vertinimas (Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2021/2282)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date.
1.6	Teikiama kompensuoti terapinė indikacija Kodas pagal TLK-10 AM	Bimzelx skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti suaugusiesiems, kurie yra kandidatai taikyti sisteminį gydymą.

		L40 - Psoriazė
1.7	Teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiama
1.8	Ekonominė analizė	<input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Neteikiama

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Psoriazė (TLK-10: L40) tai lėtinė, sisteminė, uždegiminė liga, kuria serga 1–3 % žmonių visame pasaulyje. Psoriazės požymiai: pastebimos plokštelės ant odos, pažeidimų sukeliamas skausmas ir niežulys bei padidėjusi gretutinių ligų (pvz., metabolinio sindromo, nutukimo, psoriazinio artrito) rizika, palyginti su bendra populiacija; ši rizika didėja didėjant psoriazės sunkumo lygiui. Dažniausia psoriazės forma yra plokštelinė psoriazė, kuri būdinga 90 % atvejų ir pasireiškia skausmingomis ir bjaurojančiomis odos plokštelėmis bei nagų pakitimais. 80 % pacientų serga nesunkia ar vidutinio sunkumo ligos forma, o 20 % – vidutinio sunkumo ar sunkia ligos forma, apimančia daugiau kaip 5 % kūno arba pažeidžiančia svarbiausias kūno sritis, įskaitant rankas, pėdas, veidą ar lytinius organus.

Remiantis Lietuvos higienos instituto duomenimis, 2023 m. Lietuvoje buvo 29 249 psoriaze (L40) sergantys pacientai (Higienos institutas, 2023), o psoriazės paplitimas buvo 10,19 atvejo 1000 gyventojų. Kadangi plokštelinė psoriazė sudaro 90 % atvejų, o 20 % pacientų serga vidutinio sunkumo ir sunkia ligos forma, Lietuvoje gali būti apie 5 265 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia plokštelinės psoriazės forma.

Psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PASI) yra labiausiai paplitęs parametras odos simptomų sunkumui sergant psoriaze matuoti. PASI balų skaičius svyruoja nuo 0 iki 72 (didesnis balų skaičius rodo sunkesnę ligą). PASI 100 rodo visišką odos išgijimą – 100 % PASI balų pagerėjimą pradinės vertės atžvilgiu. Visų psoriaze sergančių pacientų galutinis gydymo tikslas yra pasiekti ir išlaikyti visiškai išgijusią odą (PASI 100).

Remiantis Psoriazės gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašu, patvirtintu sveikatos apsaugos ministro įsakymu „Dėl psoriazės gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimu“ 2017 m. rugpjūčio 30 d. V-1014 vidutinio sunkumo ir sunkios psoriazės gydymas tradiciniais sintetinėmis LMV (toliau – tsLMV) skiriamas tais atvejais, kai pacientas serga psoriaze ilgiau nei 6 mėnesius ir kai vietinio poveikio vaistai bei fototerapija neveiksmingi ar jų taikyti negalima. Pirmiausiai skiriamas metotreksatas (toliau – MTX) iki maksimalios toleruojamos vaisto dozės 1 kartą per savaitę. Jei pacientas serga pustuline psoriaze (L40.1, L40.3), skiriamas acitretinas iki maksimalios toleruojamos vaisto paros dozės. Prieš pradėdant gydymą ir vėliau pagal paciento sveikatos būklę, bet ne rečiau nei kartą per metus, papildomai įvertinami šių tyrimų rezultatai: kai gydoma bLMV – C reaktyvinis baltymas ar eritrocitų nusėdimo greitis. Prieš pradėdant gydymą bLMV, atliekami tyrimai dėl virusinio hepatito B, C, žmogaus imunodeficito viruso, sifilio RPR, TPHA arba imunofermentinis tyrimas, dviejų kryptčių krūtinės ląstos rentgenograma, tuberkulino odos mėginys ar gama interferono išskyrimo mėginys. Remiantis nurodytu įsakymu pirmaleiliai bLMV gydant psoriaze yra TNF α blokatoriai, IL inhibitoriai (išskyrus ustekinumabą), FDE4 inhibitorius. Gydymas pradėdamas TNF α blokatoriumi arba FDE4 inhibitoriumi, kurio gydymo kaina mažiausia, arba IL inhibitoriumi (išskyrus ustekinumabą). Biologinių ir sintetinių ligą modifikuojančių vaistų seka (kainos didėjimo tvarka): I – adalimumabas; II – infliksimabas; III – etanerceptas; IV – apremilastas.

Pagal 2025 m. atnaujintas Europos EUROGUIDERM psoriazės gydymo gaires, sisteminis psoriazės gydymas turėtų būti pradėdamas sintetinių ligą modifikuojančių vaistų (sLMV), tokių kaip metotreksatas ar acitretinas, skyrimu. Jei šie vaistai yra neefektyvūs, netoleruojami, kontraindikuotini arba jų vartojimas sukelia reikšmingų nepageidaujamų reiškinių, rekomenduojama pereiti prie biologinių ligą modifikuojančių vaistų (bLMV). Gairėse nėra nurodomas vienas konkretus bLMV kaip pirmo pasirinkimo vaistas – pasirinkimas apima kelis vaistinius preparatus, įskaitant

adalimumabą, bimekizumabą, guselkumabą, iksekizumabą ir kitus TNF α ar interleukinų inhibitorius. Pirmo pasirinkimo biologinis gydymas turėtų būti parenkamas atsižvelgiant į nacionalines kompensavimo nuostatas.

Remiantis paraiškoje nurodyta informacija, Pareiškėjas numato šio vaistinio preparato vietą gydymo algoritme, kaip pirmos eilės gydymą.

Kadangi Lietuvoje vidutinio sunkumo ir sunkiai psoriazei gydyti, kai sLMV yra nepakankamai veiksmingi, pirmos eilės gydymui yra kompensuojami TNF α blokatoriai, IL inhibitoriai, FDE4 inhibitorius. Remiantis sveikatos apsaugos ministro įsakymu, gydantis gydytojas gali skirti pirmos eilės gydymui bet kuriuos iš šių vaistų: TNF α blokatorių, FDE4 inhibitorių ar IL inhibitorių (išskyrus ustekinumabą). Kadangi bimekizumabas yra IL-17 inhibitorius ir numatoma jo vieta gydymo algoritme yra pirmos eilės gydymui, tinkamas palyginamasis gydymas yra kiti IL-17 inhibitoriai, skiriami pirmos eilės gydymui (iksekizumabas ir sekukinumabas).

Paraiškoje bimekizumabo efektyvumas, remiantis tiesioginio ir netiesioginio efektyvumo palyginimo duomenimis, yra lyginamas su Lietuvoje vidutinio sunkumo ir sunkios psoriazės gydymo indikacijai kompensuojamais vaistiniais preparatais pirmos eilės biologiniam gydymui: tiesioginio palyginimo tyrimuose lyginamas su adalimumabu, ustekinumabu ir sekukinumabu, nestiesioginio palyginimo tyrimuose lyginamas su apremilastu, etanerceptu, guselkumabu, infliksimabu, iksekizumabu ir risankizumabu. Palyginamasis gydymas (iksekizumabas ir sekukinumabas) yra tinkamas.

Tiesioginiai palyginamieji tyrimai

Bimekizumabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 2672 pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze, keturiuose III fazės daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, placebo ir (arba) aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamuose tyrimuose (BE SURE, BE VIVID, BE READY ir BE RADIANT). BE READY tyrimas yra neaktualus šios paraiškos rėmuose, nes placebo nėra tinkamas palyginamasis gydymas (nes Lietuvoje yra vaistiniai preparatai šiai indikacijai gydyti), todėl jis nebus išsamiai vertinamas.

BE SURE 56 savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze, bimekizumabas per 16 savaičių mažino plokštelinės psoriazės simptomus ir požymius ne blogiau ir geriau už adalimumabą. Odos klirenso lygis, pastebėtas pacientams, vartojusiems bimekizumabą, išliko iki 56 savaitės. Klinikinis atsakas pastebėtas pacientams, kuriems po 24 savaičių gydymo adalimumabu nebuvo PASI 90 atsako arba DLQI balas 0 arba 1 ir kurie buvo perkelti į gydymą bimekizumabu. Po 4–8 savaičių gydymo bimekizumabu šių pacientų klinikinis atsakas buvo panašus į pacientų, kurie bimekizumabą vartojo nuo pradinio lygio, ir šie rezultatai taip pat išliko iki 56 savaitės.

BE VIVID tyrimas parodė, kad bimekizumabo klinikinis atsakas pasireiškė didesnei pacientų daliai, palyginti su ustekinumabu. Kliniškai reikšmingas atsakas ir pacientų praneštos gyvenimo kokybės pagerėjimas pasireiškė greitai ir išliko iki 52 savaitės imtinai.

BE RADIANT tyrimas parodė, kad 16-ą savaitę gydymas bimekizumabu buvo pranašesnis už gydymą sekukinumabu gydant vidutinio sunkumo ir sunkią plokštelinę psoriazę, vertinant PASI atsaką, tačiau buvo susijęs su dažnesne burnos kandidoze. Pacientams, kurie perėjo nuo sekukinumabo prie bimekizumabo, 96 savaitę po pakeitimo pastebėjo pagerėjusį klinikinį atsaką, panašų į tuos, kurie 96 savaites nepertraukiamai vartojo bimekizumabą. Nors 16 savaitę bimekizumabas parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą, palyginti su sekukinumabu, ilgalaikio lyginamojo veiksmingumo įvertinti, remiantis šiuo tyrimu, negalima, nes nėra palyginamųjų

duomenų po 48 sav. gydymo, nėra aišku, ar 16 sav, gauti PASI rezultatų skirtumai išliks ilgalaikio gydymo metu.

Remiantis pateiktais tyrimais vertinant bimekizumabo veiksmingumo pradžią ir trumpalaikį veiksmingumą – yra įrodomas didesnis bimekizumabo veiksmingumas, palyginus su kitais galimais gydymais (adalimumabū, ustekinumabū, sekukinumabū). Tačiau tik BE VIVID tyrime (lyginant bimekizumabą su ustekinumabū) buvo visą laiką (52 savaites) lygintas dviejų palyginamųjų gydymų veiksmingumas. BE SURE ir BE RADIANT tyrime palyginamasis preparatas atitinkamai 24 ir 48 sav. buvo pakeistas į bimekizumabą. Todėl palyginti bimekizumabo su kitų vaistų (adalimumabo ir sekukinumabo) ilgalaikį veiksmingumą remiantis pateiktais tyrimais negalima.

Buvo pridėti atvirojo tęstinio tyrimo (OLE) BE BRIGHT, kuriuo buvo vertinamas ilgalaikis bimekizumabo saugumas, toleravimas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia plokšteline psoriaze, kurie baigė vieną iš BE VIVID, BE READY arba BE SURE tyrimų, rezultatai (tyrimas vis dar vykstantis). BE BRIGHT tyrime pagrįdė buvo vertinimas ilgalaikis bimekizumabo saugumas iki 4 metų gydymo laikotarpio, vaistinio preparato veiksmingumo duomenis rodo, kad tiems pacientams, kuriems per pirmus 4 mėn. gydymo bimekizumabū buvo pasiektas atsakas į gydymą, gydymo efektas tikėtina išlaikomas iki 4 metų. Šiame tyrime buvo tiriamas tik bimekizumabo saugumas ir veiksmingumas, t.y. tyrimo metu nebuvo palygintas ilgalaikis gydymo veiksmingumas tarp bimekizumabo ir kitų vaistinių preparatų.

Netiesioginiai palyginamieji gydymai

Pateikta atlikta sisteminė literatūros apžvalga (SLR) ir vėlesnė tinklinė metaanalizė (NMA), kurių tikslai buvo įvertinti trumpalaikį bimekizumabo veiksmingumą ir saugumą gydant vidutinio sunkumo ir sunkią lėtinę plokštelinę psoriazė, palyginti su kitais aktyviais biologiniais ar nebiologiniais gydymo būdais.

Į SLR įtraukti šiuo metu Lietuvoje prieinami gydymo būdai (adalimumabas, ustekinumabas, sekukinumabas, acitretinas, apremilastas, ciklosporinas, dimetilfumaratas, etanerceptas, guselkumabas, infliksimabas, iksekizumabas, risankizumabas).

Netiesioginio palyginimo analizės populiacija iš esmės atitinka Lietuvos pacientų sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia lėtinę psoriazė populiaciją. Tačiau reikia pažymėti, kad nors Pareiškėjas atlikto tinkamą pagrindinės rizikos (*baseline risk*) korekciją pagal placebą, ne visi į netiesioginį palyginimą įtrauktų tyrimų skirtumai galėjo būti kokybiškai pašalinti, koreguojant rezultatus pagal placebo atsaką, dėl didelio tyrimų populiacijų heterogeniškumo (ankstesnės biologinės ekspozicijos, pradinio ligos sunkumo, rezultatų trukmės, gretutinės terapijos ir tyrimo dizaino skirtumai). Todėl toks klinikinis ir metodologinis heterogeniškumas riboja NMA rezultatų patikimumą. Liekamasis heterogeniškumas išliko nepaisant koregavimo pagal pradinę rizikos ir jautrumo analizę.

NMA buvo vertinti rezultatai: trumpalaikis PASI (10–16 savaitę), bet koks nepageidaujamas reiškinys (10–16 savaitę), sunkūs nepageidaujami reiškiniai (10–16 savaitę), gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinų (10–16 savaitę).

Remiantis daugianarės ir binominės NMA rezultatais bimekizumabą vartoję pacientai turėjo vieną iš didžiausių tikimybių pasiekti PASI 75, 90 ir 100 atsaką, palyginti su kitomis intervencijomis. Interleukino inhibitoriai, įskaitant bimekizumabą, sekukinumabą, guselkumabą, iksekizumabą, brodalumabą ir risankizumabą, buvo veiksmingiausi gydymo būdai, atsižvelgiant į visus PASI atsako lygius.

Pareiškėjas naudojo tinkamus šiuolaikinius NMA metodus, įskaitant binominius ir daugianarius modelius, pakoreguotus pagal placebo dažnį, atliko jautrumo analizę (pvz., biologiškai negydyti pacientai) ir sistemingai įvertino heterogeniškumo šaltinius. Nepaisant apribojimų, NMA rezultatai

rodo, kad bimekizumabas greičiausiai buvo vienas veiksmingiausių vaistų, pasiekiančių ir išlaikančių PASI 90/100 per pirmąsias savaites trumpalaikėje perspektyvoje.

Tačiau nors buvo pateikti tiek binominiai, tiek daugianariai NMA, kuriuose palygintas bimekizumabas su kitais biologiniais preparatais, rezultatai išliko nepatikimi, dėl išlikusio heterogeniškumo tarp įtrauktų tyrimų. Kadangi dauguma turimų duomenų atspindi tik trumpalaikius rezultatus (10–16 savaičių), NMA negalėjo įrodyti, jog bimekizumabas yra neabejotinai pranašesnis už visus palyginamuosius vaistus ilgiau nei trumpalaikėje perspektyvoje.

Vertinant binomine NMA, galima teigti, kad bimekizumabo veiksmingumas yra statistiškai reikšmingai geresnis nei didžiosios daugumos palyginamųjų vaistinių preparatų naudotų tyrime (ypač TNF alfa inhibitorių). *****

Palyginamasis klinikinis veiksmingumas grindžiamas tiesioginių ir netiesioginių palyginimų duomenimis. Tyrimuose pacientų populiacija iš esmės atitinka Lietuvos pacientų populiaciją. Atsižvelgiant, kad bimekizumabas yra humanizuotas IgG1/ κ monokloninis antikūnas (IL-17 inhibitorius), tinkamu palyginamuoju gydymu laikomi vaistiniai preparatai priklausantis IL-17 inhibitorių terapinei grupei: iksekizumabas ir sekukinumabas, kurie gali būti skiriami kaip pirmos eilės gydymo preparatai pacientams su vidutinio sunkumo ir sunkiai plokšteline psoriaze, kai reikalingas kitas sisteminis gydymas.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vykdamas Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Aprašas) 17³ punktą, ekonominis vertinimas neatliekamas klinikinio vertinimo metu nustatčius iš esmės nesiskiriantį palyginamąjį veiksmingumą lyginant su įprasta klinicine praktika (atitinka Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 29.1.2 papunktį).

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Sveikatos priežiūros specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADOS

Palyginamasis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input checked="" type="checkbox"/> Vykdydamas Aprašo 17 ³ .1 punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30¹.5. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei išvados apie įtaką PSDF biudžetui atitinka aprašo 54.1¹ papunkčio nuostatas arba šio papunkčio sąlygos išpildomos pateikus naują ar atnaujintą PGS.

4.3 Siūloma (-os) kompensuoti terapinės indikacijos ir skyrimo sąlygos

Terapinės indikacijos

Bimzelx skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti suaugusiesiems, kurie yra kandidatai taikyti sisteminių gydymą.

L40 - Psoriazė

Skyrimo sąlygos

Skiriamas sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka.
