



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Olumiant (baricytynib)  
w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego  
zapalenia stawów o przebiegu agresywnym  
(ICD-10 M 05, M 06)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.7.2018

Data ukończenia: 10.05.2018

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska sp. z o.o. 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Eli Lilly Polska sp. z o.o.

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 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>aCCP</b>	przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
<b>ACR</b>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALC</b>	bezwzględna liczba limfocytów ( <i>absolute lymphocyte count</i> )
<b>ANC</b>	bezwzględna liczba neutrofilów ( <i>absolute neutrophil count</i> )
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BAR</b>	baricytynib
<b>bd</b>	brak danych
<b>bDMARDs /bLMPCh</b>	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>biological disease-modifying antirheumatic drugs</i> )
<b>BG</b>	Bundesministerium für Gesundheit
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDAI</b>	kliniczny wskaźnik aktywności choroby ( <i>Clinical Disease Activity Index</i> )
<b>CER</b>	certolizumab
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>CRA</b>	Stowarzyszenie Kanadyjskiej Reumatologów ( <i>Canadian Rheumatology Association</i> )
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>csDMARDs</b>	klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAS/DAS 28</b>	wskaźnik aktywności choroby ( <i>Disease Activity Score</i> )
<b>DES</b>	model symulacji zdarzeń dyskretnych
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami w NFZ
<b>eGFR</b>	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	formularz oceny jakości życia
<b>ERAS</b>	ang. <i>Early Rheumatoid Arthritis Study</i>

<b>ETA</b>	etanercept
<b>EU</b>	Unia Europejska
<b>EULAR</b>	Europejska Liga Antyreumatyczna ( <i>European League Against Rheumatism</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FSR</b>	Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne ( <i>French Society for Rheumatology</i> )
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GOL</b>	golimumab
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAQ</b>	kwestionariusz oceny zdrowia ( <i>Health Assessment Questionnaire</i> )
<b>HAQ-DI</b>	wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia ( <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBs</b>	antygen, którego poziom świadczy o zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HDL</b>	lipoproteina wysokiej gęstości
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych ( <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ( <i>incremental cost utility ratio</i> )
<b>INF</b>	infliksymbab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>JAK</b>	kinaza janusowa ( <i>Janus-activated kinases</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDA</b>	niska aktywność choroby ( <i>low disease activity</i> )
<b>LDL</b>	lipoproteina niskiej gęstości
<b>LEF</b>	leflunomid
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>mBOCF</b>	analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych ( <i>modified baseline-observation-carried-forward</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MJS</b>	poranna sztywność stawów ( <i>morning joint stiffness</i> )
<b>mLOCF</b>	analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji ( <i>modified last-observation-carried-forward</i> )
<b>mTSS</b>	skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde ( <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> )
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to harm</i> )

<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to treat</i> )
<b>NRS</b>	skala numeryczna ( <i>Numerical Rating Scale</i> )
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OLU</b>	produkt Olumiant (baricytynib)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>p.o.</b>	doustnie
<b>PAS</b>	Patient Access Scheme
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy, PCR ( <i>ang. polymerase chain reaction</i> )
<b>PLC</b>	placebo
<b>PLT</b>	płytki krwi
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTR</b>	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość ( <i>quality adjusted life years</i> )
<b>RASG</b>	Grupa Badawcza Reumatoidalnego Zapalenia Stawów Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego ( <i>Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka, <i>ang. risk difference</i>
<b>RF</b>	czynnik reumatoidalny ( <i>rheumatoid factor</i> )
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	rentgenogram
<b>RTX</b>	rytukymab
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>s.c.</b>	podskórnice
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SDAI</b>	uproszczony wskaźnik aktywności choroby ( <i>Simplified Disease Activity Index</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SSZ</b>	sulfasalazyna
<b>STAT białka</b>	<i>ang. Signals transducers and activator of transcription protein</i>
<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>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów, <i>ang. tumor necrosis factor</i>
<b>TOC</b>	tocilizumab
<b>tsDMARDs</b>	celowane, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby <i>ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>

<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UK</b>	Wielka Brytania ( <i>United Kingdom</i> )
<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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>VBA</b>	język programowania Visual Basic for Applications
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<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>XEL</b>	produkt Xeljanz (tofacytinib)

## 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 .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.6. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
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 .....	39
4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	50
5.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>52</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	57
6.4.	Komentarz Agencji .....	57
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>64</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>67</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>68</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>69</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>71</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.02.2018 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1096.2017.11.MC  
IK: 1258601

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN: 3837000170825
  - Wnioskowane wskazanie:  
zgodne z zapisami programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- zł
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Holandia

---

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 18A

02-092 Warszawa, Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.02.2018 r., znak PLR.4600.1096.2017.11.MC IK: 1258601 (data wpływu do AOTMiT 02.03.2018 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, EAN: 3837000170825, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.03.2018 r., znak OT.4331.7.2018.KP.JM.ALW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.04.2018 pismem znak OT.4331.7.2018.KP.11 z dnia 16.04.2018.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [REDACTED], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [REDACTED], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Analiza ekonomiczna dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [REDACTED], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [REDACTED], 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [REDACTED], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Olumiant tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN: 3837000170825
<b>Kod ATC</b>	L04AA37
<b>Substancja czynna</b>	Baricytyn b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Terapia powinna być wdrażana przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom: w wieku 75 lat i starszych, z klirensiem kreatyniny w granicach 30 do 60 ml/min., może też być odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.</p> <p>Nie należy rozpoczynać terapii u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. <i>absolute lymphocyte count</i> - ALC) wynosi mniej niż <math>0,5 \times 10^9</math> komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i> - ANC) wynosi mniej niż <math>1 \times 10^9</math> komórek/l lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl. Można rozpocząć leczenie, gdy te wartości ponownie przekroczą powyższe limity.</p>
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Baricytyn b jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego baricytynibu na wyizolowane enzymy JAK1 i JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości <math>IC_{50}</math> wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i &gt; 400 nM.</p> <p>Kinazy janusowe (JAK) to enzymy, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.</p>

Do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dopuszczona jest także dawka 2 mg produktu Olumiant, nie będąca przedmiotem niniejszej oceny [ChPL Olumiant].

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Olumiant]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 luty 2017 r. [EMA] Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 1 marca 2018 r. [EMA] Brak informacji o rejestracji leku w FDA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> ) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Olumiant może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem
<b>Status leku sierocego</b>	nie

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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.</p> <p>Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta), co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p>
---------------------------------------	--

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Olumiant jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (zgodnie z załączonym do wniosku projektem programu lekowego)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa NFZ. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</li> <li>2. Do terapii baricytynbem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wartość DAS 28 - większa niż 5,1 a bo</li> <li>• wartość DAS - większa niż 3,7 albo</li> <li>• wartość SDAI - większa niż 26 lub</li> </ul> </li> <li>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych) lub</li> <li>• z RZS z wtórną amyloidozą lub</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>

<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii baricytyn bem, jeśli pacjent był leczony tym lekiem w przeszłości nieskutecznie.</li> <li>4. Pacjenci leczeni baricytynibem, u których:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, lub</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS), mogą być kwalifikowani do leczenia lekami biologicznymi przewidzianymi w programie lekowym B.33, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS.</li> </ul> </li> <li>5. Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</li> <li>6. W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia baricytynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</li> <li>7. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.</li> </ol>
<p><b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b></p>	<p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego baricytynib, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR</p>
<p><b>Czas leczenia w programie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2. Czas leczenia w ramach programu przy pierwszym podaniu baricytynibu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.</li> <li>3. W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</li> </ol>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) od pierwszego podania baricytynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 <math>\leq</math> 5,1 albo DAS <math>\leq</math> 3,7, albo SDAI <math>\leq</math> 26;</li> <li>2. nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 <math>\leq</math> 3,2 albo DAS <math>\leq</math> 2,4, a bo SDAI <math>\leq</math> 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 <math>\leq</math> 2,6 a bo DAS <math>\leq</math> 1,6, albo SDAI <math>\leq</math> 3,3;</li> <li>3. utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</li> <li>4. utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;</li> <li>5. wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia baricytynibem;</li> <li>6. jeśli u chorego zaprzestano podawania baricytynibu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzją o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</li> <li>7. lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia baricytynibem w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</li> </ol>
<p><b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania baricytynibu zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</li> <li>2. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia baricytynibu, nastąpił wzrost wartości:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo</li> <li>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo</li> <li>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</li> </ol> </li> <li>3. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</li> </ol>

<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	4. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania baricytynibu 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.
<b>Dawkowanie</b>	Baricytyn b należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.
<b>Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu</b>	1. czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości; 2. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 3. obecność antygeny HBs; 4. przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 5. antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 6. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 7. EKG z opisem.
<b>Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed kwalifikacją</b>	1. morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów; 2. płytki krwi (PLT); 3. odczyn Biernackiego (OB); 4. stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5. stężenie kreatyniny w surowicy; 6. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7. aminotransferaza alaninowa (AIAT); 8. badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 9. stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;
<b>Monitorowanie leczenia</b>	Monitorowanie terapii baricytyn bem - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: a) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów; b) płytki krwi (PLT); c) odczyn Biernackiego (OB); d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); e) stężenie kreatyniny w surowicy; f) AspAT i AIAT; g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji preparatu Olumiant (baricytynib) w ramach aktualnie istniejącego programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dla dorosłych chorych z RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs, w pierwszej linii leczenia biologicznego.

Wnioskowany program obejmuje 2 podgrupy pacjentów: chorych z wysoką aktywnością RZS oraz chorych z innymi postaciami RZS, niezależnie od stopnia zaawansowania tj.: z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs. W przypadku pacjentów z innymi postaciami RZS w ramach analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej w tej podgrupie chorych. W związku z powyższym podgrupa ta nie została także uwzględniona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. W przypadku podgrupy pacjentów z dużą aktywnością RZS, po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs w AKL wnioskodawcy zawarto dowody naukowe obejmujące szerszą populację pacjentów niż to wynika z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego. W uwzględnionym w AKL wnioskodawcy braniu klinicznym RA-BEAM brali udział pacjenci z umiarkowaną dużą aktywnością RZS po niepowodzeniu leczenia  $\geq 1$  csDMARDs (wydzielone z badania podgrupy pacjentów na podstawie danych niepublikowanych także nie odpowiadały w pełni wnioskowanemu wskazaniu). AE wnioskodawcy oparto na danych klinicznych z tego badania. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na populacji zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami.

Produkt leczniczy Olumiant ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- „są małe doświadczenia ze stosowaniem baricitynibu po skuteczności 1 lub więcej bLMPCCh oraz stosowaniem bLMPCCh po nieskuteczności baricitynibu. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku w innych postaciach RZS.” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska);
- „poza przeciwwskazaniami zawartymi w ChPL nie dostrzegam” (prof. B. Kwiatkowska);
- „trudno określić” (J. Grygielska – Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków).

Ponadto zwrócono uwagę, że „lek powinien być stosowany zgodnie z programem lekowym, ale konieczne jest określenie grupy pacjentów z wysokim ryzykiem działań niepożądanych” oraz „ze względu na niewielkie doświadczenie z lekiem w praktyce klinicznej jest wskazane dokładne i systematyczne monitorowanie pod kątem objawów niepożądanych” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

*ICD-10: M 05 (sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów), M 06 (inne reumatoidalne zapalenie stawów)*

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS [Gajewski 2017].

Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów [Gajewski 2017].

Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń [Puszczewicz 2012].

### Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej; w Europie 0,8% w populacji dorosłych. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [Gajewski 2017]. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn [PPZ 2016].

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Still'a u dorosłych wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób. Brak danych dla populacji polskiej [Castaneda 2016].

W Europie współczynnik zachorowalności na amyloidozę wynosi 5-20% chorych z RZS (najwyższy wskaźnik stwierdzono w Finlandii). Natomiast współczynnik chorobowości dla krajów zachodnich wynosi 0,5-0,86%. Brak danych dla populacji polskiej [Kuroda 2017].

W USA zapalenie naczyń występuje u około 15-33 osób na 1 000 chorych z RZS. Brak danych dla populacji polskiej [Bartels 2009].

### Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się.

Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój nieprawności.

Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu [Gajewski 2017]. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4-krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2-krotnie częściej do zakażenia płuca). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji [PPZ 2016].

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3-krotnie częściej).

W okresie nasilenia choroby chory może wymagać odpoczynku, zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowicie jej zaniechania. W miarę postępu zmian destrukcyjnych w stawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie [Gajewski 2017].

Na początku choroby Stilla u dorosłych zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Przyczyna zgonu to najczęściej zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (do 30% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, DIC. Nie ma dowodów na to, że choroba Stilla sprzyja rozwojowi nowotworów limfoproliferacyjnych [Gajewski 2017].

Amyloidoza jest niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem przewlekłych chorób reumatycznych prowadzącym do zwiększonej śmiertelności (z powodu infekcji, niewydolności nerek). Zapalenie naczyń jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem RZS, prowadzącym do niedokrwienia różnych narządów wewnętrznych; może się również pojawić owrzodzenie opuszek palców i skóry [Puszczewicz 2012].

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa	Prof. nadzw. dr hab. n. med. B. Kwiatkowska – Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
Obecna liczba chorych w Polsce	„~150 tys.”	„>80 000”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„~30-50 tys.”	„8-10 000”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„~5-10 tys.”	„30%”

Poniżej podano niepowtarzające się liczby pacjentów, z rozpoznaniem wg ICD-10: M05, M06 z rozszerzeniami (określanymi jako główne lub współistniejące), leczonych w aktualnie obowiązującym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczona lekami biologicznymi w ramach programu lekowego B.33. wg danych NFZ z dnia 16.04.2018 r.

Substancje czynne	Liczba pacjentów (niepowtarzające się identyfikatory pacjentów)	
	2016	2017
adalimumab	1 027	1 120



etanercept	1 049	1 126
infliksymab	126	140
rytuksymab	404	380
certolizumab	365	366
toclizumab i.v.	977	1 157
toclizumab s.c.	-	4
golimumab	275	365

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła danych:

- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Trip ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com));
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
- European League Against Rheumatism (EULAR) (<https://www.eular.org/>);
- American College of Rheumatology (ACR) (<https://www.rheumatology.org/>);
- portal Termedia <https://www.termedia.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 11.04.2018 r. Zastosowano słowa kluczowe: rheumatoid arthritis. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>EULAR 2016 (Europa)</b>	Jeżeli zastosowanie pierwszego csDMARD nie pozwoliło na osiągnięcie celu terapeutycznego, a są obecne czynniki złej prognozy (tj. aktywność choroby umiarkowana do ciężkiej wg złożonych punktów końcowych, niepowodzenie $\geq 2$ csDMARDs, wysoki poziom reaktantu ostrej fazy, duża liczba obrzękniętych stawów, obecność czynnika RF i/lub aCCP, obecność wczesnych erozji), powinno się rozważyć dodanie bDMARD lub tsDMARD (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A); aktualna praktyka wskazuje, aby zacząć od bDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D). W przypadku braku obecności czynników złej prognozy powinno się rozważyć inny csDMARDs (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D).
<b>ACR 2015 (USA)</b>	We wczesnym RZS (objawy choroby trwają < 6 miesięcy), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD (z lub bez glikokortykosteroidów) powinno się zastosować skojarzenie csDMARDs lub inhibitor TNF- $\alpha$ , lub inny lek biologiczny (z lub bez metotreksatu, bez preferencji, który powinien być wybrany jako pierwszy) bardziej niż kontynuowanie monoterapii csDMARD (poziom dowodów: niski, rekomendacja: silna). Jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo csDMARDs zaleca się zastosowanie monoterapii inhibitorem TNF- $\alpha$ (nad monoterapią tofacitynibem) lub inhibitorem TNF- $\alpha$ z metotreksatem (nad tofacitynibem z metotreksatem) (poziom dowodów: niski, rekomendacja: warunkowa). W ustalonym RZS (objawy choroby trwają $\geq 6$ miesięcy lub są spełnione kryteria określone przez ACR 1987 r.), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD powinno się zastosować csDMARDs lub dodać inhibitor TNF- $\alpha$ , lub inny lek biologiczny lub tofacitynib (z lub bez metotreksatu, bez preferencji, który powinien być wybrany jako pierwszy) bardziej niż kontynuowanie monoterapii csDMARD (poziom dowodów: bardzo niski-umiarkowany, rekomendacja: silna).
<b>NICE 2015 i NICE 2016 (Wielka Brytania)</b>	Powinno się ocenić kosztową-efektywność leków biologicznych w leczeniu wczesnego RZS. ADA jest rekomendowany jako opcja leczenia RZS, tylko jeżeli choroba jest ciężka (DAS28 >5,1) i nie odpowiedziała na intensywną terapię skojarzoną csDMARDs.
<b>RASG 2016 (Portugalia)</b>	Pacjenci z niewłaściwą odpowiedzią na metotreksat w optymalnych dawkach, stosowany przez odpowiedni czas lub $\geq 1$ inny csDMARD lub w przypadku przeciwwskazania bądź nietolerancji na metotreksat powinni być rozważeni do leczenia biologicznego (stopień zgodności ekspertów: 9,3 (SD: 1,3)). Terapia biologiczna powinna być rozpoczęta od jakiegokolwiek leku: inhibitorem TNF- $\alpha$ , toclizumabu lub abataceptu. Leki biologiczne powinny być podawane w skojarzeniu z metotreksatem. W przypadku przeciwwskazań od niego lub nietolerancji leki biologiczne powinny być zastosowane w monoterapii (stopień zgodności ekspertów: 8,9 (SD: 1,4)).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>FSR 2014 (Francja)</b>	U pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na metotreksat i obecnością czynników złej prognozy można rozważyć dodanie leczenia biologicznego (antagonistów TNF- $\alpha$ , abataceptu, tocilizumabu lub w szczególnych sytuacjach rytuksymabu). Natomiast u tych, bez czynników złej prognozy dobrymi opcjami leczenia są: terapia skojarzona csDMARDs (metotreksat/sulfasalazyna/hydroksychlorochina) lub zmiana na inny csDMARD (leflunomid lub sulfasalazyna). Jeżeli nastąpi niepowodzenie tych opcji leczenia lub będą istniały przeciwwskazania do ich zastosowania powinno się rozważyć terapię biologiczną (poziom dowodów D, zgodność ekspertów: 9,0 (SD:1,4)).
<b>CRA 2012 (Kanada)</b>	Leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby, pomimo niewłaściwej odpowiedzi na $\geq 2$ csDMARDs (w tym metotreksatem) w monoterapii lub skojarzeniu po 3 miesiącach ich stosowania w odpowiednio dobranych dawkach (poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D). Terapia anty-TNF zalecana jest w leczeniu pacjentów z RZS po niewłaściwej odpowiedzi na DMARD (poziom dowodów: I, siła rekomendacji A).

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, które zalecały stosowanie leków biologicznych w leczeniu RZS. W wytycznej europejskiej i francuskiej zalecano je po niepowodzeniu 1 csDMARD i przy obecności czynników złej prognozy (np. umiarkowanej aktywności choroby, czy niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs). W amerykańskiej i kanadyjskiej wytycznej inhibitory TNF- $\alpha$  rekomendowano w umiarkowanej-ciężkiej aktywności choroby, także po niepowodzeniu 1 csDMARD. W wytycznej portugalskiej leki biologiczne zalecano po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARD lub w sytuacji nietolerancji/przeciwwskazań do ich zastosowania. Dodatkowo we francuskiej rekomendowano je przy braku czynników złej prognozy po o niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs lub przeciwwskazań do ich zastosowania. Tylko w wytycznej europejskiej odniesiono się do tsDMARD (obejmujących m.in. baricytynib), które zalecane są po niepowodzeniu 1 csDMARD, przy obecności czynników złej prognozy. Na podstawie opinii ekspertów, którzy uczestniczyli w przygotowaniu niniejszych wytycznych, sugeruje się aby leczenie rozpoczynać od leku biologicznego bardziej niż inhibitora Jak (np. baricytynibu), ze względu na dostępność długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków z tej pierwszej grupy.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, z których 2 przedstawiono w tabeli poniżej. 2 opinie nie zostały dopuszczone do dalszych prac analitycznych, z powodu konfliktów interesów autorów. Ponadto wystąpiono do organizacji pacjentów, od której otrzymano opinię.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. nadzw. dr hab. n. med. B. Kwiatkowska – Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
Duża aktywność RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs / leków immunosupresyjnych		
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b> (% pacjentów je stosujących)	„inhibitory TNF,” TOC (40%)	„etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab”
<b>Technologia najtańsza</b>	„koszty porównywalne”	„infliksymab”
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	„skuteczność porównywalna”	„dostępne badania head-to-head nie wykazały istotnych różnic między dotychczas stosowanymi lekami biologicznymi stosowanymi w połączeniu z MTX. W monoterapii najskuteczniejsze są na podstawie badań head-to-head JAK inhibitory i tocilizumab. Jedno badanie head-to-head wykazało większą skuteczność niż adalimumab”
Inne postacie RZS (zespół Still’a u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą lub RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) niezależnie od aktywności choroby po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs / leków immunosupresyjnych		
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b> (% pacjentów je stosujących)	tocilizumab ~2%, rytuksymab ~2%	„etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab”
<b>Technologia najtańsza</b>	-	„MTX”
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	„W przypadku innych postaci RZS, skuteczność inhibitorów TNF jest mniejsza niż leków wymienionych”	„tocilizumab”

Dodatkowo jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych eksperci wskazali:

- „refundowane jest stosowanie bLMPCh. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i jest zgodny z programem lekowym” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska),
- „dotychczasowe terapie są dostępne jedynie w formie podskórnej (ETA, GOL, CER, ADA) lub dożylniej (INF, TOC, RTX), co sprawia, że ich stosowanie jest kosztochłonne, czasochłonne dla personelu oraz pacjentów. Natomiast nowe terapie – OLU, XEL to preparaty doustne. Ponadto czas rozpoczęcia działania obecnie stosowanych preparatów waha się od 2 do nawet 12 tygodni, podczas gdy OLU i XEL wykazują działanie od 1. tygodnia. Przekłada się to na możliwość szybszego podjęcia aktywności zawodowej przez chorych. Również inne parametry związane z jakością życia (HAQ-DI, zmęczenie, ból, sztywność stawów) ulegały poprawie znacznie szybciej i w większym stopniu przy stosowaniu OLU i XEL, co również wpływa na aktywność zawodową pacjentów” (prof. B. Kwiatkowska).
- „skuteczność leczenia, częstość podawania” (J. Grygielska – Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków).

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32), obecnie w Polsce są w ramach programu lekowego b.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” finansowane ze środków publicznych w leczeniu I linii RZS są:

- adalimumab;
- certolizumab pegol;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab;
- tocilizumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
adalimumab							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
certolizumab pegol							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0
etanercept							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	5713219503747	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	799,20	839,16	629,37	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1998,00	2097,90	1573,43	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	9002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	9002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	9002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
golimumab							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0
infliksymab							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5713219492751	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	1941,13	2038,19	1508,22	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
tocilizumab							
RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	5902768001075	3931,20	4127,76	4127,76	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273	561,60	589,68	589,68	bezpłatny	0

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>inhibitory TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infl ksymb (ADA, CER, ETA w przypadku przeciwwskazań do MTX mogą być podawane w skojarzeniu z SSZ lub LEF); tocilizumab (w przypadku przeciwwskazań do MTX – w skojarzeniu z SSZ lub LEF).”</p>	<p>„Biorąc pod uwagę polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne oraz przede wszystkim aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs, rozpoczyna się terapię lekami biologicznymi w ramach Programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08). W ramach tego programu, po spełnieniu odpowiednich kryteriów, m.in. dotyczących ciężkości choroby (...), w pierwszej linii bDMARDs stosowane są inhibitory TNF-alfa (ADA, CER, ETA, GOL, INF) lub TOC.</p> <p>Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla BAR (niepowodzenie co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs), uznano, iż RTX nie stanowi potencjalnego komparatora. Lek ten jest finansowany w ramach programu lekowego dopiero po niepowodzeniu lub nietolerancji stosowania co najmniej jednego z leków biologicznych.</p> <p>W ramach Programu lekowego wskazane jest stosowanie bDMARDs w skojarzeniu z MTX. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do MTX: ADA, CER, ETA lub TOC można podawać w skojarzeniu z SSZ lub LEF. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje opisujące opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych chorych na RZS o ciężkim nasileniu, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię co najmniej 2 lekami csDMARDs stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla baricytynibu (stosowanym w skojarzeniu z MTX) w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) finansowane w ramach Programu lekowego B.33, podawane w skojarzeniu z MTX.”</p>	<p>Wnioskodawca na etapie przeglądu systematycznego badań pierwotnych uwzględnił wszystkie wybrane komparatory.</p> <p>„Jak wynika z przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych dla BAR, odnaleziono 1 badanie RCT, pozwalające na wykonanie porównania bezpośredniego z jednym z wybranych dla BAR komparatorów (adalimumab). Jak wynika z powyższego, możliwe jest przeprowadzenie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną na podstawie dowodów o najwyższej możliwej jakości. Uznano zatem, iż wyszukiwanie badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich prostych, jak też w postaci metaanalizy sieciowej nie jest konieczne”.</p> <p>Ostatecznie jako komparator w analizach wnioskodawcy uwzględniono adalimumab.</p> <p>Analitycy Agencji uznają, że niniejszy wybór jest zgodny z wymaganiami minimalnymi. Natomiast biorąc pod uwagę wytyczne HTA wnioskodawca powinien się porównać z wszystkimi komparatorami, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą technologię</p>

## 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 (AKL) wnioskodawcy dla leku Olumiant (baricytynib, BAR) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej dwoma tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia było „wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„Dorośli chorzy z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów o wysokiej aktywności, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 lekami DMARDs (tj. MTX, LEF, SSZ oraz leki antymalaryczne) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.</p> <p>W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI).</p> <p>Komentarz: Włączano badania, w których chorzy po niepowodzeniu <math>\geq 2</math> lekami csDMARDs stanowili co najmniej 50%.”</p>	<p>„Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.”</p> <p>W przypadku występowania innych postaci RZS, tj. z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, kryterium aktywności choroby nie było brane pod uwagę (włączano chorych niezależnie od wartości DAS28, DAS, SDAI).</p> <p>Komentarz: Włączano badania, w których chorzy po niepowodzeniu <math>\geq 2</math> lekami csDMARDs stanowili co najmniej 50%.”</p>	<p>W kryteriach włączenia do programu precyzyjnie określono czas leczenia wcześniejszymi terapiami (co najmniej 4 mies.) oraz dużą aktywność choroby. Z uwagi na powyższe, oceniane kryteria włączenia są szersze niż populacja docelowa z wniosku.</p>
Interwencja	<p>„Baricytyn b w postaci tabletek podawanych doustnie w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL dla poszczególnych leków. Zalecana dawka BAR wynosi 4 mg na dobę.”</p>	<p>„Inna niż wymieniona.”</p>	<p>Brak uwag</p>
Komparatory	<p>„Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs, ang. biologic disease-modifying antirheumatic drugs) finansowane w ramach Programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08) – załącznik B.33:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF-alfa, ang. tumor necrosis factor): adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), golimumab (GOL), inflixymab (INF);</li> <li>• tocilizumab (TOC).</li> </ul> <p>Zalecane jest leczenie skojarzone z metotreksatem. Dawkowanie zgodne z ChPL dla poszczególnych leków.</p> <p>Komentarz: W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania MTX należy rozważyć podawanie ADA, CER, ETA lub TOC łącznie z SSZ lub LEF.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.”</p>	<p>„Nie zgodny z założonym.”</p>	<p>Brak uwag</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p>„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia</li> <li>• ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (m.in. w skalach ACR/EULAR, DAS28, SDAI),</li> <li>• ocena progresji radiologicznej</li> <li>• ocena natężenia bólu</li> <li>• ocena porannej sztywności stawów</li> <li>• profil bezpieczeństwa.”</li> </ul>	„Nie zgodne z założeniami.”	<p>Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu ocena skuteczności leczenia będzie dokonywana na podstawie uzyskania odpowiedniej ocenianej w skali DAS28, DAS lub SDAI. We włączonym do niniejszej analizy badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów ACR, natomiast ocena wg DAS28 i SDAI stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. W badaniu nie uwzględniano oceny wg skali DAS (definicje poszczególnych skali stosowanych w ocenie choroby przedstawiono w załączniku do niniejszej AWA oraz w załączniku APD wnioskodawcy).</p> <p>Przedstawione punkty końcowe pokrywają się z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów, ankietowanych przez Agencję i na ich podstawie możliwa jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.</p>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania eksperymentalne z grupą kontrolną,</li> <li>• badania obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• badania jednoramienne;</li> </ul> <p>„Komentarz: Badania jednoramienne włączano do analizy, jedynie w przypadku gdy zawierały dane uzupełniające w stosunku do wyników pochodzących z badań z grupą kontrolną, np. ocena długookresowego stosowania BAR. Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.”</p>	<p>„Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.</p> <p>Niezgodne z założeniami.</p>	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	<p>„Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.”</p>	<p>Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski i angielski.”</p>	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 05.07.2017 r. Dodatkowo przeszukano również bazę Centre for Reviews and Dissemination (Centrum Przeglądów i Rozpowszechnienia - UK), rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register) oraz strony EMA, ADRReports, FDA oraz URPLWMIpB. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach, włączonych do analizy, po selekcji abstraktów.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii lekowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.03.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- I. w ramach głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:
  - 1 badanie RCT: **RA-BEAM** porównujące BAR z ADA i PLC;  
W ramach AKL wnioskodawcy, oceniano wyłącznie wyniki dla grup BAR+MTX i ADA+MTX. Porównanie z placebo nie stanowiło przedmiotu analizy i w związku z tym nie przedstawiano wyników dla chorych z tej grupy.
- II. w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (długookresowa ocena stosowania):
  - 1 badanie jednoramienne: **RA-BEYOND** (dotyczyło ono badań: RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD oraz RA-BEACON, przy czym w AKL wnioskodawcy, z racji na kryteria selekcji do przeglądu, opisano tylko wyniki dotyczące badania RA-BEAM).

W ramach przeprowadzonego przeglądu, wnioskodawca nie odnalazł doniesień naukowych pozwalających na ocenę BAR w populacji chorych z innymi postaciami RZS, niezależnie od aktywności choroby, tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Dodatkowo, zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne (Chatzidionysiou 2017 i Lee 2017). Przy czym w obu oceniano dane dla szerszej niż wnioskowana grupy chorych - nie analizowano podgrupy pacjentów z dużą aktywnością choroby po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 csDMARDs.

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.



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

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>RA-BEAM</b> <i>Taylor 2017</i> <i>materiały niepublikowane</i> <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly Incyte	Randomizowane międzynarodowe, wielośrodkowe badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, z próbą kontrolną. <u>Typ hipotezy:</u> - BAR vs ADA: <i>non-inferiority</i> dla ACR20 i <i>superiority</i> dla DAS28-CRP. - BAR vs PLC: <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji:</u> I etap: 24 tyg. II etap: 24 - 52 tyg. III etap: przedłużona obserwacja chorych – 28 dni <u>Czas trwania:</u> listopad 2012 – wrzesień 2015 r. <u>Interwencja:</u> Grupa BAR: BAR p.o. 4 mg raz/dobę + PLC s.c. raz/2 tyg. Grupa ADA: ADA s.c. 40 mg raz/2 tyg. + PLC p.o. raz/dobę Grupa PLC: PLC p.o. raz/dobę + PLC s.c. raz/2 tyg. → w 24. tyg. BAR p.o. 4 mg raz/dobę + PLC s.c. raz/2 tyg. Wszyscy chorzy otrzymywali <u>leczenie dodatkowe:</u> - MTX (>99%); - hydroksychlorochinę, sulfasalazynę, chlorochinę, bucylaminę otrzymywało nie więcej niż 10% chorych w poszczególnych, badanych grupach. Leczenie ratunkowe (BAR 4 mg) pacjenci otrzymywali w 16 tyg. badania w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi. Leczenie to otrzymało 43 (8,8%) chorych w BAR, 51 (15,5%) chorych w grupie kontrolnej ADA i 133 (27%) - w grupie PLC.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznane aktywne reumatoidalne zapalenie stawów (≥ 6 bolesnych stawów z 66 badanych; ≥ 6 obrzękniętych stawów z 68 badanych, poziom białka CRP ≥ 6 mg/l), - wiek ≥ 18 lat, - nieadekwatna odpowiedź na leczenie MTX podawanym przez co najmniej 12 tyg. przed przystąpieniem do badania (w tym co najmniej 8 tyg. stałej dawki z zakresu 15-25 mg na tydzień, chyba że ze wskazań wynikało inaczej), - erozja w obrębie co najmniej 3 stawów (na podstawie zdjęcia RTG dłoni, nadgarstków i stóp) lub co najmniej jedna erozja stawu z seropozytywnym czynnikiem reumatoidalnym (RF) lub z obecnością przeciwciał anti-CCP (aCCP).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - uprzednio prowadzona terapia bDMARDs, - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, - niedawno przebyta ostra infekcja (chorzy z utajoną postacią gruźlicy mogą zostać włączeni jeśli co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją byli odpowiednio leczeni).  <u>Liczba pacjentów: 1307*</u> Grupa BAR: 487 Grupa ADA: 330 Grupa PLC: 488	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odpowiedź na leczenie wg ACR20 (w 12 tyg.), <u>Drugorzędowe:</u> - progresja uszkodzenia stawów (od baseline do 24 tyg.) widoczna w obrazie radiograficznym (mTSS) - ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI (w 12 tyg.), - ocena aktywności choroby wg DAS28 i DAS28-CRP, - wskaźnik remisji choroby wg SDAI, - ocena raportowanych przez pacjentów porannych sztywności stawów, stopnia zmęczenia i bólu stawów, - profil bezpieczeństwa, - inne (ACR50, ACR70, DAS28-ESR(OB), CDAI)

\* Dwoch pacjentów randomizowano do badania, ale nie zostali włączeni do leczenia i analizy.

Do długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie jednoramienne RA-BEYOND, z którego dane dostępne są wyłącznie w formie abstraktu (Smolen 2017) oraz na stronie clinicaltrials.gov (NCT01885078). Badanie nadal posiada status niezakończonego (planowane zakończenie na 2024 r.). Do badania włączano pacjentów, którzy ukończyli badania RA-BEAM i RA-BEGIN w 52 tyg. oraz RA-BUILD i RA-BEACON w 24 tyg. bez zastosowania u nich terapii ratunkowej. Całkowity okres obserwacji badania wynosił 96 tygodni (uwzględniając czas badania RA-BEAM, pacjenci otrzymywali BAR+MTX łącznie przez 148 tygodni). Pacjenci z badania RA-BEAM stanowili 15% (n=104, N=693). Informacje dotyczące badania RA-BEYOND przedstawione w AWA mogą się różnić od tych przedstawionych w AKL wnioskodawcy z uwagi na fakt, iż badanie to jest aktywne i w związku z tym w niniejszej AWA je zaktualizowano.

Szczegółowy opis wskazanych badań pierwotnych znajduje się w rozdziałach 3.7. oraz 7.5. AKL wnioskodawcy. Przeglądy systematyczne zostały opisane w rozdziałach 3.6. oraz 7.3. AKL wnioskodawcy.

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

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym publikacji. Jakość badania RA-BEAM (Taylor 2017, *Materiały niepublikowane*) oceniono w skali Jadad (rozdz. 3.7.1. AKL wnioskodawcy), a ryzyko błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (rozdz. 3.7.5. AKL wnioskodawcy). Badanie RA-BEYOND (Smolen 2017) oceniono w skali NICE (rozdz. 3.7.1. AKL wnioskodawcy). Natomiast, przeglądy systematyczne (Chatzidionysiou 2017 i Lee 2017) - zgodnie z kryteriami Cook i AMSTAR (rozdz. 7.3. i 7.4. AKL wnioskodawcy).

Ponadto, wpływ jakości badań RA-BEAM i RA-BEYOND na wyniki oceniono w skali GRADE (rozdz. 3.7.3.). Jakość danych badania RA-BEAM - Taylor 2017 oceniono na wysoką, natomiast *Materiałów niepublikowanych* na średnią ze względu na brak publikacji tych danych i odniesienie tylko do podgrupy chorych. Jakość danych badania RA-BEYOND oceniono na średnią, ze względu na brak publikacji pełnotekstowej (badanie niezakończone).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu RA-BEAM zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Wnioskodawca ryzyko błędu związanego ze wszystkimi ocenianymi określił jako niskie. Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane stanowisko z AKL wnioskodawcy.

**Tabela 13. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analiza Agencji**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
RA-BEAM	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w ramach niniejszego raportu przeprowadzono porównanie z jednym z wybranych komparatorów (adalimumab). Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących BAR względem CER, ETA, GOL, INF czy TOC. Zgodnie z przyjętymi założeniami, nie podjęto próby wykonania porównań pośrednich względem tych leków, jak również nie wykonano metaanalizy sieciowej. Jak szczegółowo opisano w rozdziale 3.4.1, metaanaliza ta wiązałaby się ze znacznymi ograniczeniami, natomiast wykonanie porównania bezpośredniego z adalimumabem umożliwiłoby spełnienie warunku koniecznego do prawidłowego przeprowadzania analizy HTA (zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)) – tj. porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną będąc jednocześnie wiarygodnym źródłem informacji;
- odnalezione badania kliniczne dla BAR dotyczyły populacji chorych po niepowodzeniu  $\geq 1$  leku z grupy csDMARDs. Wnioskowane wskazanie natomiast obejmuje węższą grupę chorych, tj. chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków csDMARDs, którzy w badaniu RA-BEAM stanowili 50,1% chorych w grupie BAR+MTX oraz 53,6% chorych w grupie ADA+MTX. Wyniki dotyczące ściśle populacji docelowej dostępne były jedynie na podstawie materiałów otrzymanych od Zamawiającego i obejmowały niektóre z analizowanych punktów końcowych dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. Warto jednak zaznaczyć, że wyniki uzyskane dla tej podgrupy w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych były spójne w zakresie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami z tymi dla populacji ogólnej. W związku z powyższym można przyjąć, że oparcie wnioskowania na pełnej populacji uczestniczącej w badaniu RA-BEAM nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy. Dane dotyczące długookresowej skuteczności BAR także dostępne były wyłącznie dla szerszej grupy chorych (populacja wyjściowa z badania RA-BEAM);
- do badania RA-BEAM włączano chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby. Chorzy z wysoką aktywnością, tj. populacja docelowa, stanowili zdecydowaną większość (około 75%), dlatego też uznać należy iż nie stanowi to znaczącego ograniczenia interpretacji przedstawionych wyników dla chorych ogółem, w szczególności biorąc pod uwagę średni wynik w skali DAS28-CRP wynoszący w momencie rozpoczęcia badania 5,8 pkt (SD: 0,9). Jednakże w celu zwiększenia wiarygodności wyników, przedstawiono dodatkowe dane otrzymane od Zamawiającego, umożliwiające na ocenę skuteczności BAR+MTX vs ADA+MTX również w populacji chorych z wyjściowym wynikiem w skali

DAS28-CRP >5,1 pkt.

- **nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń;**
- w badaniu RA-BEAM wszyscy chorych uprzednio stosowali MTX przez okres co najmniej 3 miesiące, nie odnaleziono informacji przez jak długi czas chorzy stosowali inne leki csDMARDs. Wskazanie refundacyjne dla BAR w ramach wnioskowanego Programu lekowego obejmuje wcześniejsze stosowanie leków csDMARDs, z których każdy podawany był przez  $\geq 4$  miesiące w monoterapii lub terapii skojarzonej;
- część chorych w badaniu RA-BEAM stosowało inne terapie dodatkowe, tj. hydroksychlorochinę, SSZ, chlorochinę czy bucylaminę. Jednakże odsetek ten był stosunkowo niewielki (15,2% w grupie BAR+MTX oraz 16,1% w grupie ADA+MTX), dlatego też uznano że nie powinien istotnie wpływać na otrzymane wyniki leczenia, a z uwagi na fakt, iż terapie te były podawano zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, przyjęto, że nie wpływa to na uzyskane wyniki porównania grup względem siebie;
- w badaniu RA-BEAM około 4% chorych otrzymywało BAR w dawce 2 mg/dobę” (niniejszą dawkę otrzymywali pacjenci zakwalifikowani do grupy BAR+MTX i u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego eGFR wynosił od 40 do  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>);
- „nie odnaleziono wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa BAR dla podgrupy chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  leków csDMARDs. Analiza bezpieczeństwa została zaprezentowana wyłącznie na podstawie wyników na szerszej populacji chorych (pełna populacja z badania RA-BEAM);
- część danych pochodziło z materiałów nieopublikowanych [...];
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, umożliwiających ocenę praktyczną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu w populacji docelowej.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Podkreśla się, że dostępne w analizie klinicznej wnioskodawcy dane dotyczą szerszej populacji chorych niż wnioskowana. Jak wskazał wnioskodawca, badanie RA-BEAM dotyczy chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs oraz pacjentów z umiarkowaną-dużą aktywnością choroby. Ponadto, AKL wnioskodawcy nie zawiera danych dotyczących skuteczności BAR w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.
- W badaniu RA-BEAM nie przedstawiono danych dotyczących grupy pacjentów, która w 24 tyg. badania została przełączona z placebo na terapię BAR+MTX (27% pacjentów z grupy PLC otrzymało terapię ratunkową w 16 tyg., 62% - zostało przełączonych w 24 tyg. na BAR+MTX zgodnie z protokołem badania, 11% pacjentów przerwało terapię przed 16 lub 24 tyg. m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych). Dodatkowo, nie przedstawiono również dla grup przełączanych na terapię ratunkową w 16 tyg. (PLC→BAR, BAR→BAR, ADA→BAR). Ograniczenie może wiązać się z brakiem wyników dla poszczególnych grup wydzielonych na podstawie różnych okresów otrzymywania barycytynibu, w związku z czym istnieje niepewność, na jakim poziomie utrzymuje się skuteczność w perspektywie czasu stosowania BAR.
- Brak danych długoterminowych oceniających bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii.
- Zgodnie z zaproponowany programem lekowym w ocenie odpowiedzi powinno się stosować skale DAS, DAS28 lub SDAI, natomiast w badaniu RA-BEAM głównym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie w skali ACR20, natomiast punktami drugorzędowymi były skale SDAI, CDAI oraz DAS28-CRP i DAS28-OB. Warto jednak zaznaczyć, że aktualnie najczęściej stosowaną skalą do oceny aktywności choroby w Polsce jest DAS28 [Puszczewicz 2012, Szczeklik 2017]. Ponadto ankietowani przez Agencję eksperci istotny klinicznie punkt końcowy oraz minimalną różnicę odczuwalną przez chorego wskazywali w skali DAS28.
- Pomimo, że w swojej AKL wnioskodawca wyodrębnia podgrupy pacjentów na podstawie materiałów niepublikowanych (podgrupa po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs oraz podgrupa z wyjściowym wynikiem DAS28  $> 5,1$  pkt), to nie są one całkowicie odpowiadające populacji zgodnej z wnioskiem, gdyż są to dwie różne subpopulacje i każda z nich obejmuje jedną z cech populacji wnioskowanej.
- Dane dla długookresowej skuteczności ocenianej technologii pochodzą z abstraktu (Smolen 2017).
- Remisja choroby wyrażana skalą DAS28-CRP oraz DAS28-OB zgodnie z badaniem RA-BEAM była osiągnięta jeśli wskaźnik wyniósł  $< 2,6$  pkt, a nie jak w zaproponowanym programie lekowym  $\leq 2,6$  pkt.

- Randomizacja w badaniu RA-BEAM została przeprowadzona ze stratyfikacją, ale nie według ciężkości choroby czy uprzednio stosowanego leczenia, a pod względem regionu i stanu erozji w obrębie stawów. Tym samym dla wydzielonych podgrupy pacjentów (dane niepublikowane) między porównywanymi ramionami może nie być zachowany losowy podział wejściowych charakterystyk.

W badaniu RA-BEAM stosowano różne analizy w celu uzupełnienia braków danych: analizę NRI (pacjenci przerywający leczenie z jakiegokolwiek powodu klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie, dla dychotomicznych punktów końcowych dotyczących skuteczności), analizę danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji uwzględniającą dane z ostatniego dostępnego pomiaru przed przerwaniem leczenia lub terapią ratunkową (mLOCF, dla danych ciągłych dotyczących oceny skuteczności), analizę danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych (mBOCF, dla danych ciągłych dotyczących oceny HAQ-DI oraz DAS28-CRP i DAS28-OB, w przypadku chorych, którzy przerwali leczenie w wyniku zdarzeń niepożądanych) oraz analizę metodą ekstrapolacji liniowej danych początkowych oraz ostatnich dostępnych danych przed zastosowaniem terapii ratunkowej lub zmiany leczenia (dla danych ciągłych dotyczących oceny radiograficznej w 24 i 52 tyg.).

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „[...] część wyników zostało odczytanych z wykresów, co stanowiło ograniczenie metodologiczne w niniejszej analizie.”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak danych jednostkowych dla BAR+MTX i ADA+MTX dotyczących remisji choroby, niskiej aktywności choroby oraz zmiany tych wskaźników wyrażonych w SDAI oraz DAS28-CRP dla grupy po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs uniemożliwia szczegółową weryfikację tych danych.
- Dane dla skuteczności długookresowej wnioskodawca oparł na materiałach konferencyjnych Smolen 2017. Podczas weryfikacji nie odnaleziono w przedmiotowym abstrakcie danych dla DAS28-CRP oraz DAS28-OB. Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy poinformowano, że wartości procentowe zostały odczytane z wykresu, którego abstrakt Smolen 2017 również nie zawiera. Pomimo prośby skierowanej do wnioskodawcy o przekazanie materiałów niepublikowanych, ww. nie zostały dostarczone. Powyższe uniemożliwiło weryfikację części przedstawionych w AKL wnioskodawcy wyników.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W związku z tym, że jedną wnioskowaną grupą są chorzy z RZS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 csDMARDs dane przedstawione w AKL wnioskodawcy dotyczą szerszej populacji chorych niż wnioskowana. Wyniki odnoszą się do populacji po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs (przy czym niepowodzenie co najmniej 2 csDMARDs dotyczyło 50% osób z grupy BAR+MTX i 54% osób z grupy ADA+MTX), a także pacjentów z umiarkowaną-wysoką aktywnością choroby (ok. 75% stanowili pacjenci z wysoką aktywnością choroby).

Drugą grupą, która jest objęta przedmiotowym wnioskiem są chorzy na RZS z postacią uogólnioną (zespół Still'a u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Wnioskodawca wskazał, że nie odnaleziono badań klinicznych obejmujących tę populację. Co za tym idzie, niniejsza analiza nie zawiera danych odnoszących się do skuteczności stosowania BAR w tej grupie chorych.

Jeżeli w tabelach nie podano inaczej, wyniki dotyczą całej populacji uwzględnionej w badaniu RA-BEAM (bez wyodrębnienia podgrupy chorych po  $\geq 2$  csDMARDs lub podgrupy z wysoką aktywnością choroby).

„W przypadku danych odczytywanych z wykresów, wykorzystywano wyłącznie dane dla okresów obserwacji wynoszących 12, 24 i 52 tygodnie w badaniu RA-BEAM, a także dla 48 i 96 tygodni w badaniu RA-BEYOND, pod warunkiem, że dane te nie były podane w publikacji w innej formie.” W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wykresy z publikacji Taylor 2017, gdzie zaznaczone są również szczegółowe wyniki z 2, 4, 8, 16, 20, 28 i 40 tyg.

W związku z dużą liczbą wyników dla różnych punktów końcowych, zdecydowano się przedstawić je w kolejności odpowiadającej do istotności klinicznej tych punktów (opartej na programie lekowym, opiniach ekspertów oraz wytycznych). Wyniki istotne statystycznie przedstawiono w tabelach pogrubioną czcionką.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – remisja i niska aktywność choroby – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNT
			BAR + MTX [N=487]*	ADA + MTX [N=330]*			
<b>remisja choroby</b>							
SDAI ≤ 3,3 pkt	Ogółem	12 tyg.	41 (8,4)	24 (7,3)	1,17 (0,69; 1,98)	0,01 (-0,03; 0,05)	nd
		24 tyg.	78 (16,0)	45 (13,6)	1,21 (0,81; 1,80)	0,02 (-0,03; 0,07)	nd
		52 tyg.	110 (22,6)	59 (17,9)	1,34 (0,94; 1,91)	0,05 (-0,01; 0,10)	nd
	Po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs						
DAS28-CRP < 2,6 pkt	Ogółem	12 tyg.	119 (24,4)	63 (19,1)	1,37 (0,97; 1,93)	0,05 (-0,004; 0,11)	nd
		24 tyg.	168 (34,5)	105 (31,8)	1,13 (0,84; 1,52)	0,03 (-0,04; 0,09)	nd
		52 tyg.	193 (39,6)	129 (39,1)	1,02 (0,77; 1,36)	0,01 (-0,06; 0,07)	nd
	Z wyjściowym wynikiem w skali DAS28>5,1						
Po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs							
DAS28-OB < 2,6 pkt	Ogółem	12 tyg.	51 (10,5)	38 (11,5)	0,90 (0,58; 1,40)	-0,01 (-0,05; 0,03)	nd
		24 tyg.	87 (17,9)	58 (17,6)	1,02 (0,71; 1,47)	0,003 (-0,05; 0,06)	nd
		52 tyg.	112 (23,0)	71 (21,5)	1,09 (0,78; 1,53)	0,01 (-0,04; 0,07)	nd
CDAI ≤ 2,8 pkt	Ogółem	12 tyg.	41 (8,4)	22 (6,7)	1,29 (0,75; 2,20)	0,02 (-0,02; 0,05)	nd
		24 tyg.	78 (16,0)	39 (11,8)	1,42 (0,94; 2,15)	0,04 (-0,01; 0,09)	nd
		52 tyg.	105 (21,6)	58 (17,6)	1,29 (0,90; 1,84)	0,04 (-0,02; 0,09)	nd
<b>niska aktywność choroby</b>							
SDAI ≤ 11 pkt	Ogółem	12 tyg.	<b>205 (42,1)</b>	<b>115 (34,8)</b>	<b>1,36 (1,02; 1,81)</b>	<b>0,07 (0,005; 0,14)</b>	<b>15 (8; 200)</b>
		24 tyg.	248 (50,9)	160 (48,5)	1,10 (0,83; 1,46)	0,02 (-0,05; 0,09)	nd
		52 tyg.	<b>278 (57,1)</b>	<b>163 (49,4)</b>	<b>1,36 (1,03; 1,80)</b>	<b>0,08 (0,01; 0,15)</b>	<b>13 (7; 100)</b>
DAS28-CRP ≤ 3,2 pkt	Ogółem	12 tyg.	<b>215 (43,9)</b>	<b>116 (35,2)</b>	<b>1,45 (1,08; 1,93)</b>	<b>0,09 (0,02; 0,16)</b>	<b>12 (7; 50)</b>
		24 tyg.	255 (52,5)	158 (47,9)	1,20 (0,90; 1,58)	0,04 (-0,02; 0,11)	nd

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNT
			BAR + MTX [N=487]*	ADA + MTX [N=330]*			
		52 tyg.	271 (55,6)	159 (48,2)	1,35 (1,02; 1,79)	0,07 (0,005; 0,14)	15 (8; 200)
	Z wyjściowym wynikiem w skali DAS28>5,1						
	Po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs						
DAS28-OB ≤ 3,2 pkt	Ogółem	12 tyg.	117 (24,0)	70 (21,2)	1,17 (0,84; 1,64)	0,03 (-0,03; 0,09)	nd
		24 tyg.	154 (31,6)	111 (33,6)	0,91 (0,68; 1,23)	-0,02 (-0,09; 0,05)	nd
		52 tyg.	192 (39,4)	119 (36,1)	1,15 (0,86; 1,54)	0,03 (-0,03; 0,10)	nd
CDAI ≤ 10 pkt	Ogółem	12 tyg.	196 (40,2)	108 (32,7)	1,38 (1,03; 1,86)	0,08 (0,01; 0,14)	13 (8; 100)
		24 tyg.	243 (49,9)	157 (47,6)	1,10 (0,83; 1,45)	0,02 (-0,05; 0,09)	nd
		52 tyg.	277 (56,9)	163 (49,4)	1,35 (1,02; 1,79)	0,07 (0,01; 0,14)	15 (8; 100)

\* liczebność populacji w grupie ogółem i podgrupach chorych po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs oraz chorych z wyjściowym wynikiem w skali DAS28 > 5,1 jest różna;

\*\* dla podgrupy z wyjściowym wynikiem DAS 28 > 5,1

Wszystkie wyniki dotyczące remisji choroby nie wykazały różnic istotnych statystycznie między porównywanymi terapiami. Remisję w grupie BAR+MTX zarówno w populacji ogółem, jak i w wyodrębnionych podgrupach raportowano u większej liczby pacjentów w porównaniu do grupy ADA+MTX według każdej z zastosowanych skali oraz w każdym punkcie czasowym, z wyjątkiem remisji ocenianej skalą DAS28-OB w 12 tyg. (10,5% w BAR+MTX vs 11,5% w ADA+MTX). Przykładowo wyniki w skali SDAI przedstawiały się następująco: 8,4% w BAR+MTX vs 7,3% w ADA+MTX w 12 tyg., 16,0% w BAR+MTX vs 13,6% w ADA+MTX w 24 tyg. oraz 22,6% BAR+MTX vs 17,9% w 52 tyg.

Różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii dotyczyły jedynie niskiej aktywności choroby wyrażonej w SDAI, DAS28-CRP oraz CDAI w 12 i 52 tyg. Dla tych punktów końcowych w 24 tyg. oraz dla DAS28-OB w każdym punkcie czasowym obserwacji nie wykazano tych różnic. Wyniki w populacji ogółem i wyodrębnionych podgrupach były spójne. Przykładowo wyniki w skali SDAI przedstawiały się następująco: 42,1% w BAR+MTX vs 34,8% w ADA+MTX w 12 tyg., 50,9% w BAR+MTX vs 48,5% w ADA+MTX w 24 tyg. oraz 57,1% BAR+MTX vs 49,4% w 52 tyg.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – zmiana aktywności choroby (względem wartości początkowych) – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)
			BAR + MTX [N=487]*	ADA + MTX [N=330]*	
SDAI	Ogółem	12 tyg.	-23,56 (13,18)	-20,77 (13,93)	-2,79 (-4,70; -0,88)
		24 tyg.	-25,75 (14,21)	-23,31 (15,15)	-2,44 (-4,51; -0,37)
		52 tyg.	-26,86 (15,20)	-23,68 (15,95)	-3,18 (-5,37; -0,99)
	Po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs				
DAS28-CRP	Ogółem	12 tyg.**	-2,24 (1,18)	-1,95 (1,25)	-0,29 (-0,46; -0,12)
		24 tyg.	-2,53 (1,26)	-2,27 (1,39)	-0,26 (-0,45; -0,07)

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)
			BAR + MTX [N=487]*	ADA + MTX [N=330]*	
		52 tyg.	-2,68 (1,39)	-2,33 (1,46)	-0,35 (-0,55; -0,15)
	Po niepowodzeniu $\geq 2$ csDMARDs				
	Po niepowodzeniu $\geq 2$ csDMARDs				
DAS28-OB	Ogółem	12 tyg.	-2,19 (1,22)	-2,00 (1,27)	-0,19 (-0,36; -0,02)
		24 tyg.	-2,53 (1,32)	-2,35 (1,42)	-0,18 (-0,37; 0,01)
		52 tyg.	-2,69 (1,46)	-2,42 (1,51)	-0,27 (-0,48; -0,06)
CDAI	Ogółem	12 tyg.	-22,04 (12,66)	-19,53 (13,47)	-2,51 (-4,35; -0,67)
		24 tyg.	-24,20 (13,61)	-22,15 (14,63)	-2,05 (-4,04; -0,06)
		52 tyg.	-25,46 (14,42)	-22,61 (15,28)	-2,85 (-4,94; -0,76)

\* liczebność populacji w grupie ogółem oraz podgrupie chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  jest różna;

\*\* Analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych (mBOCF) dla chorych utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; pozostałe punkty końcowe opracowane zostały przy pomocy analizy danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji uwzględniającą dane z ostatniego dostępnego pomiaru przed przerwaniem leczenia lub terapią ratunkową (mLOCF) dla chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub przedwcześnie utraconych z badania.

Wykazano istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby w grupie BAR+MTX w porównaniu do ADA+MTX w populacji ogółem, na co wskazują wyniki mierzone m.in. skalą SDAI (odpowiednio średnia zmiana o -23,6 vs -20,8 w 12 tyg. i -26,9 vs -23,7 w 52 tyg.) i skalą DAS28-CRP (odpowiednio średnia zmiana o -2,2 vs -2,0 w 12 tyg. i -2,7 vs -2,3 w 52 tyg.) oraz w podgrupie chorych po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – badanie RA-BEAM

Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNT
			BAR + MTX	ADA + MTX			
	Z wyjściowym wynikiem w skali DAS28>5,1						

\* brak danych dla 4 chorych (po 2 z każdej z grup)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg HAQ-DI (populacja ogółem) – badanie RA-BEAM

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNT
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
poprawa o $\geq 0,22$ pkt	12 tyg.	363 (74,5)	234 (70,9)	1,20 (0,88; 1,64)	0,04 (-0,03; 0,10)	nd
	24 tyg.	353 (72,5)	211 (63,9)	1,49 (1,10; 2,01)	0,09 (0,02; 0,15)	12 (7; 50)
	52 tyg.	329 (67,6)	192 (58,2)	1,50 (1,12; 2,00)	0,09 (0,03; 0,16)	12 (7; 34)

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNT
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
poprawa o $\geq$ 0,30 pkt	12 tyg.	331 (68,0)	210 (63,6)	1,21 (0,90; 1,63)	0,04 (-0,02; 0,11)	nd
	24 tyg.	<b>325 (66,7)</b>	<b>197 (59,7)</b>	<b>1,35</b> <b>(1,01; 1,81)</b>	<b>0,07</b> <b>(0,003; 0,14)</b>	<b>15</b> <b>(8; 334)</b>
	52 tyg.	299 (61,4)	181 (54,8)	1,31 (0,99; 1,74)	0,07 (-0,004; 0,13)	nd

Uzyskanie poprawy wskaźnika o co najmniej 0,22 pkt oraz o 0,30 pkt w każdym punkcie czasowym dotyczyło większej liczby pacjentów w grupie BAR+MTX niż w grupie ADA+MTX. Natomiast istotnie statystycznie różnice na korzyść BAR+MTX raportowano jedynie dla 24 i 52 tyg. obserwacji w poprawie o  $\geq$  0,22 pkt; odpowiednio 72,5% BAR+MTX vs 63,9% ADA+MTX i 67,6% BAR+MTX vs 58,2% ADA+MTX oraz dla 24 tyg. – w poprawie o  $\geq$  0,30 pkt: 66,7% BAR+MTX vs 59,7% ADA+MTX. W każdej z grup można zaobserwować spadek wartości wskaźnika jakości życia wraz z wydłużaniem się czasu obserwacji.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zmiana w jakości życia wg HAQ-DI (względem wartości początkowych) – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Populacja	Czas obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)	
			BAR + MTX [N=487]*	ADA + MTX [N=330]*		
Zmiana wg HAQ-DI względem wartości początkowych	Ogółem	12 tyg.	-0,66 (0,59)	-0,56 (0,54)	-0,10 (-0,18; -0,02)	
		24 tyg.	-0,75 (0,65)	-0,63 (0,61)	-0,12 (-0,21; -0,03)	
		52 tyg.	-0,77 (0,66)	-0,66 (0,63)	-0,11 (-0,20; -0,02)	
	Podgrupa z wyjściowym DAS28 > 5,1 [redacted] *					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* liczebność populacji w grupie ogółem i podgrupach chorych po niepowodzeniu  $\geq$  2 csDMARDs oraz chorych z wyjściowym wynikiem w skali DAS28 > 5,1 jest różna; dla podgrupy z wyjściowym wynikiem DAS 28 > 5,1 – [redacted]

Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych wskazywała na istotną statystycznie różnicę w poprawie sprawności chorych w grupie BAR+MTX w porównaniu do ADA+MTX w całym okresie obserwacji.

[redacted]  
u chorych z wysoką aktywnością choroby)

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie w skali ACR – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNT
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
ACR20	12 tyg.	<b>339 (69,6)</b>	<b>202 (61,2)</b>	<b>1,45 (1,08; 1,95)</b>	<b>0,08 (0,02; 0,15)</b>	nd
	24 tyg.	<b>360 (73,9)</b>	<b>219 (66,4)</b>	<b>1,44 (1,06; 1,95)</b>	<b>0,08 (0,01; 0,14)</b>	13 (8; 100)
	52 tyg.	<b>347 (71,3)</b>	<b>203 (61,5)</b>	<b>1,55 (1,15; 2,09)</b>	<b>0,10 (0,03; 0,16)</b>	10 (7; 34)
ACR50	12 tyg.	<b>219 (45,0)</b>	<b>115 (34,8)</b>	<b>1,53 (1,15; 2,04)</b>	<b>0,10 (0,03; 0,17)</b>	<b>10 (6; 34)</b>
	24 tyg.	246 (50,5)	150 (45,5)	1,22 (0,93; 1,62)	0,05 (-0,02; 0,12)	nd
	52 tyg.	<b>272 (55,9)</b>	<b>155 (47,0)</b>	<b>1,43 (1,08; 1,89)</b>	<b>0,09 (0,02; 0,16)</b>	<b>12 (7; 50)</b>
ACR70	12 tyg.	<b>92 (18,9)</b>	<b>42 (12,7)</b>	<b>1,60 (1,08; 2,37)</b>	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b>	<b>17 (10; 100)</b>



Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNT
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
	24 tyg.	<b>145 (29,8)</b>	<b>72 (21,8)</b>	<b>1,52 (1,10; 2,10)</b>	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b>	<b>13 (8; 50)</b>
	52 tyg.	181 (37,2)	101 (30,6)	1,34 (1,00; 1,81)	0,07 (-0,0001; 0,13)	nd

Odpowiedź na leczenie w skali ACR (20, 50 i 70) uzyskało więcej pacjentów w grupie BAR+MTX niż w grupie ADA+MTX w każdym punkcie czasowym obserwacji. Przy czym, różnice istotne statystycznie dotyczyły 12, 24 i 52 tyg. dla ACR 20, 12 i 52 tyg. dla ACR 50 oraz 12 i 24 tyg. dla ACR70.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – aktywność choroby wg VAS, natężenie bólu, ocena sztywności stawów i zmęczenia – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]	
VAS – ocena badacza (0-100 pkt)	12 tyg.	<b>-38,1 (22,2)</b>	<b>-32,6 (23,5)</b>	<b>-5,50 (-8,71; -2,29)</b>
	24 tyg.	<b>-41,8 (22,4)</b>	<b>-36,6 (24,6)</b>	<b>-5,20 (-8,52; -1,88)</b>
	52 tyg.	<b>-44,2 (23,0)</b>	<b>-38,3 (26,0)</b>	<b>-5,90 (-9,37; -2,43)</b>
VAS – ocena chorego (0-100 pkt)	12 tyg.	<b>-31,2 (25,3)</b>	<b>-26,6 (24,7)</b>	<b>-4,60 (-8,09; -1,11)</b>
	24 tyg.	<b>-33,1 (26,1)</b>	<b>-29,1 (26,4)</b>	<b>-4,00 (-7,67; -0,33)</b>
	52 tyg.	<b>-36,3 (27,4)</b>	<b>-30,3 (27,2)</b>	<b>-6,00 (-9,81; -2,19)</b>
Natężenie bólu w skali VAS (ocena chorego)	12 tyg.	<b>-31,5 (27,1)</b>	<b>-26,4 (26,7)</b>	<b>-5,10 (-8,85; -1,35)</b>
	24 tyg.	<b>-33,6 (26,7)</b>	<b>-28,8 (27,6)</b>	<b>-4,80 (-8,61; -0,99)</b>
	52 tyg.	<b>-36,1 (27,9)</b>	<b>-30,3 (27,7)</b>	<b>-5,80 (-9,68; -1,92)</b>
Wskaźn k obrzęknięcia stawów	12 tyg.	-9,5 (7,3)	-8,7 (8,5)	-0,80 (-1,92; 0,32)
	24 tyg.	-10,2 (8,0)	-9,7 (8,6)	-0,50 (-1,67; 0,67)
	52 tyg.	-10,7 (8,6)	-9,6 (8,7)	-1,10 (-2,31; 0,11)
Wskaźnik bolesności stawów	12 tyg.	-13,2 (11,9)	-11,8 (13,1)	-1,40 (-3,16; 0,36)
	24 tyg.	-14,9 (12,4)	-13,9 (13,3)	-1,00 (-2,81; 0,81)
	52 tyg.	-15,7 (13,1)	-14,2 (13,9)	-1,50 (-3,40; 0,40)
Natężenie bólu w sali NRS (ocena chorego)*	12 tyg.	<b>3,34 (nd)*</b>	<b>3,95 (nd)*</b>	<b>-0,61 (nd)</b>
Nasilenie porannej sztywności stawów w skali NRS*	12 tyg.	<b>2,98 (nd)*</b>	<b>3,48 (nd)*</b>	<b>-0,50 (nd)</b>
Czas trwania porannej sztywności stawów – MJS*	12 tyg.	<b>mediana: 26,38*</b>	<b>mediana: 35,71*</b>	<b>różnica median: -9,33</b>
Nasilenie zmęczenia w skali NRS*	12 tyg.	<b>3,59 (nd)*</b>	<b>3,90 (nd)*</b>	<b>-0,31 (nd)</b>

\* parametr oceniany przez chorego analizowano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy wypełnili co najmniej 1 dzień elektronicznego dziennika, co obejmowało 1281 chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); brak informacji o liczebności poszczególnych grup.

W badaniu RA-BEAM oceniano również aktywność choroby wg skali VAS zarówno z perspektywy badacza, jak i pacjenta, natężenie bólu w skali VAS oraz NRS (z perspektywy chorego), wskaźniki i natężenie bólu i obrzęku stawów oraz czas trwania porannej sztywności stawów i nasilenie zmęczenia (w każdym z punktów czasowych obserwacji). Wszystkie te wyniki charakteryzowały się większą zmianą w grupie BAR+MTX w porównaniu do ADA+MTX, przy czym wszystkie oprócz wskaźników obrzęknięcia i bolesności stawów były znamienne statystycznie (na korzyść BAR+MTX).

W ocenianej AKL wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące progresji radiologicznej opracowane na podstawie analizy z zastosowaniem liniowo ekstrapolowanych danych początkowych i najbardziej aktualnych danych przed momentem zmiany terapii lub zastosowania terapii ratunkowej oraz analizy LOCF uwzględniającej dane z ostatniego dostępnego pomiaru przez przerwaniem leczenia (tabele 16-17 rozdz. 3.9.2. AKL wnioskodawcy). W związku ze zbieżnością tych wyników i brakiem różnic istotnych statystycznie między porównywanymi terapiami, zdecydowano się przedstawić te ekstrapolowane liniowo.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – progresja radiologiczna – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD (95% CI)
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]		
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤ 0 pkt	24 tyg.	396 (81,3)	273 (82,7)	0,91 (0,63; 1,31)	-0,01 (-0,07; 0,04)
	52 tyg.	385 (79,1)	268 (81,2)*	0,87 (0,61; 1,24)	-0,02 (-0,08; 0,03)
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤ 0,5 pkt	24 tyg.	429 (88,1)	295 (89,4)	0,88 (0,56; 1,37)	-0,01 (-0,06; 0,03)
	52 tyg.	415 (85,2)	285 (86,5)*	0,91 (0,61; 1,36)	-0,01 (-0,06; 0,04)
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤ 1,22 pkt (24 tyg.) lub ≤ 1,47 pkt (52 tyg.)	24 tyg.	446 (91,5)*	308 (93,3)	0,78 (0,45; 1,33)	-0,02 (-0,05; 0,02)
	52 tyg.	435 (89,4)*	297 (90,1)*	0,93 (0,59; 1,47)	-0,01 (-0,05; 0,04)

\* liczbę pacjentów przyjęto na podstawie wartości procentowych podanych w publikacji

Ocena progresji radiologicznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami BAR+MTX i ADA+MTX w żadnym z analizowanych punktów czasowych, zarówno na podstawie oceny ogólnej w skali Sharpa, jak i w ocenie wskaźnika nadżerek stawowych i wskaźnika zwężenia szpar stawowych. Średnia zmiana względem wartości początkowych (brak progresji choroby) w każdym punkcie czasowym była podobna w obu grupach badanych i dotyczyła ok 80-90% pacjentów.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – zmiana w progresji radiologicznej oraz wskaźników CRP i OB (względem wartości początkowych) – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]	
Ocena ogólna w skali mTSS*	24 tyg.	0,41 (1,59)	0,33 (1,47)	0,08 (-0,13; 0,29)
	52 tyg.	0,71 (2,54)	0,60 (2,78)	0,11 (-0,27; 0,49)
Ocena wskaźnika nadżerek stawowych	24 tyg.	0,29 (1,12)	0,24 (1,08)	0,05 (-0,10; 0,20)
	52 tyg.	0,51 (1,91)	0,42 (2,00)	0,09 (-0,18; 0,36)
Ocena wskaźnika zwężenia szpar stawowych	24 tyg.	0,12 (0,74)	0,10 (0,52)	0,02 (-0,07; 0,11)
	52 tyg.	0,21 (1,02)	0,19 (1,00)	0,02 (-0,12; 0,16)
CRP [mg/l]	12 tyg.	<b>-14,82 (23,65)</b>	<b>-12,31 (20,91)</b>	<b>-2,51 (-5,59; 0,57)</b>
	24 tyg.	<b>-15,13 (23,09)</b>	<b>-11,69 (23,77)</b>	<b>-3,44 (-6,72; -0,16)</b>
	52 tyg.	<b>-13,93 (29,27)</b>	<b>-10,68 (25,10)</b>	<b>-3,25 (-7,00; 0,50)</b>
OB [mm/godz.]	12 tyg.	-17,9 (25,5)	-17,6 (23,3)	-0,30 (-3,68; 3,08)
	24 tyg.	-20,0 (25,8)	-18,2 (24,1)	-1,80 (-5,27; 1,67)
	52 tyg.	-19,6 (27,5)	-17,3 (26,4)	-2,30 (-6,05; 1,45)

\* modyfikowana skala Sharpa, ang. *modified Total Sharp Score*

Ocena zmian w progresji radiologicznej względem wartości początkowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w żadnym z punktów czasowych, zarówno na podstawie oceny ogólnej w skali Sharpa (mTSS), jak i w ocenie wskaźników nadżerek oraz zwężenia szpar stawowych.

Dodatkowo, oceniono zmianę poziomu wskaźników CRP i OB względem wartości początkowych, których średnia zmiana była większa w grupie BAR+MTX w każdym z punktów czasowych. Natomiast, wykazano, że w grupie badanej BAR+MTX zmiana wskaźnika CRP ulegała istotnie statystycznie większej redukcji niż w grupie kontrolnej: -14,8 vs -12,3 w 12 tyg., -15,1 vs -11,7 w 24 tyg. i -13,9 vs -10,7 w 52 tyg.

### **Ocena długookresowej skuteczności**

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki jednoramiennego badania RA-BEYOND – wyniki pochodzą z abstraktu Smolen 2017, oceniającego długookresową skuteczność wnioskowanej technologii u chorych, którzy ukończyli badanie RA-BEAM (Taylor 2017). Według załącznika do publikacji Taylor 2017 (RA-BEAM) do badania LTE kwalifikowało się 414 chorych, natomiast dane w abstraktu Smolen 2017 przedstawiano na grupie 104 badanych. Zarówno autorzy badania, jak i autorzy AKL wnioskodawcy nie wyjaśnili tych różnic. Części danych

(w tym DAS28-CRP i DAS28-OB) przedstawionych przez wnioskodawcę w ocenianej AKL nie odnaleziono w podanym źródle (Smolen 2017) i w związku z tym niemożliwa była weryfikacja poprawności tych danych. W poniższej tabeli przedstawiono jedynie dane zweryfikowane.

**Tabela 23. Wyniki długookresowej skuteczności – badanie RA-BEYOND (Smolen 2017).**

Punkt końcowy	Czas obserwacji		Populacja	BAR + MTX		
				n (%)	N	
SDAI ≤ 11	Faza podstawowa badania RA-BEAM	12 tyg.	Ogółem	48 (46,2)	104	
		24 tyg.		59 (56,7)	104	
		52 tyg.		74 (71,2)	104	
	Faza przedłużona – badanie RA-BEYOND	48 tyg.		77 (74,0)	104	
		96 tyg.		73 (70,2)	104	
				Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM	60 (81,1)	74
				Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM	13 (43,3)	30
HAQ-DI ≥ 0,22	Faza podstawowa badania RA-BEAM	12 tyg.	Ogółem	80 (76,9)	104	
		24 tyg.		85 (81,7)	104	
		52 tyg.		86 (82,7)	104	
	Faza przedłużona – badanie RA-BEYOND	48 tyg.		77 (74,0)	104	
		96 tyg.		80 (76,9)	104	
				Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM	73 (84,9)	86
				Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM	7 (38,9)	18

W 96 tyg. 70% pacjentów utrzymywało niską aktywność choroby wg SDAI, natomiast poprawa w ocenie niepełnosprawności wg HAQ-DI dotyczyła 77% badanych. Porównując dane dla populacji ogółem (N=104) z 52 i 96 tyg. wyniki dotyczące niskiej aktywności choroby i jakości życia wyrażonej skalą HAQ-DI zmniejszyły się odpowiednio: 71% → 70% dla SDAI i 83% → 77% dla HAQ-DI. W badaniu RA-BEYOND lepsze wyniki uzyskiwali pacjenci, którzy w 52 tyg. badania RA-BEAM odpowiadali na terapię.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa stosowania BAR dokonano na podstawie badania RA-BEAM dla 24- i 52-tygodniowego okresu obserwacji. Dostępne dane dotyczyły szerszej populacji chorych, tj. chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs (przy czym niepowodzenie co najmniej 2 csDMARDs dotyczyło 50% osób z grupy BAR+MTX i 54% osób z grupy ADA+MTX) oraz z umiarkowaną-wysoką aktywnością choroby (ok. 75% stanowili pacjenci z wysoką aktywnością choroby).

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych w tabeli poniżej podano wyniki ogółem w ramach danej grupy zaburzeń (wyniki dla szczegółowych rozpoznań dostępne są w rozdz. 3.11.2. AKL wnioskodawcy).

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane – badanie RA-BEAM**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNH
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
Zgony	bd*	2 (0,4)	1 (0,3)	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	nd
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	23 (4,7)	6 (1,8)	2,68 (1,08; 6,65)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)
	52 tyg.	38 (7,8)	13 (3,9)	2,06 (1,08; 3,94)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania terapii	24 tyg.	12 (2,5)	7 (2,1)	1,17 (0,45; 2,99)	0,003 (-0,02; 0,02)	nd
	52 tyg.	18 (3,7)	12 (3,6)	1,02 (0,48; 2,14)	0,0006 (-0,03; 0,03)	nd
	24 tyg.	347 (71,3)	224 (67,9)	1,17 (0,87; 1,59)	0,03 (-0,03; 0,10)	nd

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNH
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	384 (78,9)	253 (76,7)	1,13 (0,81; 1,59)	0,02 (-0,04; 0,08)	nd
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania terapii	24 tyg.	<b>24 (4,9)</b>	<b>7 (2,1)</b>	<b>2,39 (1,02; 5,62)</b>	<b>0,03 (0,003; 0,05)</b>	<b>33 (20; 333)</b>
	52 tyg.	<b>36 (7,4)</b>	<b>13 (3,9)</b>	<b>1,95 (1,02; 3,73)</b>	<b>0,03 (0,003; 0,07)</b>	<b>33 (14; 333)</b>
<b>CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24 tyg.	5 (1,0)	2 (0,6)	1,70 (0,33; 8,82)	0,004 (-0,01; 0,02)	nd
	52 tyg.	10 (2,1)	5 (1,5)	1,36 (0,46; 4,02)	0,01 (-0,01; 0,02)	nd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	24 tyg.	2 (0,4)	0 (0,0)	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	3 (0,6)	0 (0,0)	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	nd
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	24 tyg.	3 (0,6)	0 (0,0)	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	nd
	52 tyg.	4 (0,8)	0 (0,0)	5,39 (0,73; 39,83)	0,01 (-0,001; 0,02)	nd
Utajone zakażenia (zaburzenia immunologiczne)	24 tyg.	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Śródmiąższowa choroba płuc (zaburzenia immunologiczne)	24 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Zaburzenia psychiczne	24 tyg.	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Zaburzenia w obrębie oka	24 tyg.	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)	nd
	52 tyg.	0 (0,0)	1 (0,3)	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	nd
Zaburzenia serca	24 tyg.	3 (0,6)	0 (0,0)	5,37 (0,53; 54,09)	0,01 (-0,002; 0,01)	nd
	52 tyg.	4 (0,8)	1 (0,3)	2,72 (0,30; 24,49)	0,01 (-0,005; 0,02)	nd
Zaburzenia naczyniowe	24 tyg.	2 (0,4)	1 (0,3)	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	nd
	52 tyg.	2 (0,4)	1 (0,3)	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	nd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	24 tyg.	2 (0,4)	1 (0,3)	1,36 (0,12; 15,02)	0,001 (-0,01; 0,01)	nd
	52 tyg.	4 (0,8)	2 (0,6)	1,36 (0,25; 7,46)	0,002 (-0,01; 0,01)	nd
Zaburzenia żołądka i jelit	24 tyg.	2 (0,4)	0 (0,0)	5,36 (0,32; 90,55)	0,004 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	4 (0,8)	0 (0,0)	5,39 (0,73; 39,83)	0,01 (-0,001; 0,02)	nd
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	24 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Zaburzenia mięśniowo-	24 tyg.	0 (0,0)	1 (0,3)	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	nd

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNH
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
szkieletowe i tkanki łącznej	52 tyg.	2 (0,4)	2 (0,6)	0,68 (0,09; 4,83)	-0,002 (-0,01; 0,01)	nd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	24 tyg.	0 (0,0)	1 (0,3)	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	nd
	52 tyg.	0 (0,0)	1 (0,3)	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	nd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	24 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Astenia	24 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Nietolerancja leków	24 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	24 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
	52 tyg.	1 (0,2)	0 (0,0)	5,35 (0,10; 290,61)	0,002 (-0,004; 0,01)	nd
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	24 tyg.	3 (0,6)	1 (0,3)	2,04 (0,21; 19,69)	0,003 (-0,01; 0,01)	nd
	52 tyg.	5 (1,0)	1 (0,3)	3,41 (0,40; 29,35)	0,01 (-0,004; 0,02)	nd
Procedury medyczne i chirurgiczne (alloplastyka stawu kolanowego)	24 tyg.	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)	nd
	52 tyg.	0 (0,0)	1 (0,3)	0,08 (0,002; 4,57)	-0,003 (-0,01; 0,005)	nd
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenia ogółem	24 tyg.	176 (36,1)	110 (33,3)	1,13 (0,84; 1,52)	0,03 (-0,04; 0,09)	nd
	52 tyg.	233 (47,8)	145 (43,9)	1,17 (0,88; 1,55)	0,04 (-0,03; 0,11)	nd
Zapalenie oskrzeli	24 tyg.	19 (3,9)	8 (2,4)	1,63 (0,71; 3,78)	0,01 (-0,01; 0,04)	nd
	52 tyg.	31 (6,4)	13 (3,9)	1,66 (0,85; 3,22)	0,02 (-0,01; 0,05)	nd
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Niedokrwistość	24 tyg.	<b>18 (3,7)</b>	<b>4 (1,2)</b>	<b>3,13 (1,05; 9,33)</b>	<b>0,02 (0,004; 0,05)</b>	<b>50 (20; 250)</b>
	52 tyg.	<b>19 (3,9)</b>	<b>4 (1,2)</b>	<b>3,31 (1,12; 9,82)</b>	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b>	<b>33 (20; 100)</b>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Zapalenie nosogardzieli	24 tyg.	37 (7,6)	34 (10,3)	0,72 (0,44; 1,17)	-0,03 (-0,07; 0,01)	nd
	52 tyg.	59 (12,1)	48 (14,5)	0,81 (0,54; 1,22)	-0,02 (-0,07; 0,02)	nd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24 tyg.	15 (3,1)	13 (3,9)	0,77 (0,36; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,02)	nd
	52 tyg.	27 (5,5)	16 (4,8)	1,15 (0,61; 2,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	nd
Grypa	24 tyg.	12 (2,5)	5 (1,5)	1,64 (0,57; 4,71)	0,01 (-0,01; 0,03)	nd
	52 tyg.	<b>22 (4,5)</b>	<b>6 (1,8)</b>	<b>2,55 (1,02; 6,37)</b>	<b>0,03 (0,004; 0,05)</b>	<b>33 (20; 250)</b>
Zapalenie gardła	24 tyg.	12 (2,5)	12 (3,6)	0,67 (0,30; 1,51)	-0,01 (-0,04; 0,01)	nd
	52 tyg.	16 (3,3)	18 (5,5)	0,59 (0,30; 1,17)	-0,02 (-0,05; 0,01)	nd
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Hipercholesterolemia	24 tyg.	<b>15 (3,1)</b>	<b>2 (0,6)</b>	<b>5,21 (1,18; 22,94)</b>	<b>0,02 (0,01; 0,04)</b>	<b>50 (25; 100)</b>
	52 tyg.	<b>19 (3,9)</b>	<b>4 (1,2)</b>	<b>3,31 (1,12; 9,82)</b>	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b>	<b>33 (20; 100)</b>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n (%)		OR	RD	NNH
		BAR + MTX [N=487]	ADA + MTX [N=330]			
Zakażenie dróg moczowych	24 tyg.	21 (4,3)	13 (3,9)	1,10 (0,54; 2,23)	0,004 (-0,02; 0,03)	nd
	52 tyg.	33 (6,8)	18 (5,5)	1,26 (0,70; 2,28)	0,01 (-0,02; 0,05)	nd
Zaburzenia w wyn kach badań diagnostycznych						
Podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi	24 tyg.	<b>13 (2,7)</b>	<b>2 (0,6)</b>	<b>4,50 (1,01; 20,06)</b>	<b>0,02 (0,004; 0,04)</b>	<b>50 (25; 250)</b>
	52 tyg.	13 (2,7)	4 (1,2)	2,24 (0,72; 6,92)	0,01 (-0,004; 0,03)	nd

\* W badaniu nie podano informacji dotyczącej czasu obserwacji zgonów, natomiast w AKL wnioskodawcy przyjęto całkowity okres obserwacji w badaniu, tj. 52 tyg.

W czasie badania RA-BEAM odnotowano 2 zgony w grupie BAR+MTX (przyczynami było zapalenie płuc po pomostowaniu aortalno-wieńcowym w wyniku zawału serca oraz niewydolność krążenia będąca następstwem krwotoku z wrzodu dwunastnicy) i 1 zgon w grupie ADA+MTX (ostra niewydolność oddechowa związana z zakażeniem protezy stawu kolanowego). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie BAR+MTX (5% w 24 tyg. i 8% w 52 tyg.) niż w grupie ADA+MTX (2% w 24 tyg. i 4% w 52 tyg.). Natomiast zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu RA-BEAM w 24 tyg. obserwacji dotyczyły 71% pacjentów w grupie BAR+MTX oraz 68% w grupie ADA+MTX; w 52 tyg. obserwacji – 79% w BAR+MTX i 77% w ADA+MTX (różnice nie były istotne statystycznie). Ponadto, ciężkie zdarzenia, które doprowadziły do przerwania leczenia w 24 tyg. obserwacji dotyczyły 3% pacjentów w grupie BAR+MTX oraz 2% w grupie ADA+MTX; w 52 tyg. obserwacji – 4% w BAR+MTX i w ADA+MTX (brak różnic istotnych statystycznie). Natomiast znamienne statystycznie częściej w grupie BAR+MTX (5% w 24 tyg. i 7% w 52 tyg.) niż w grupie ADA+MTX (2% w 24 tyg. i 4% w 52 tyg.) występowały zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia.

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (1,0% w 24 tyg. i 2,1% w 52 tyg. z grupy BAR+MTX; 0,6% pacjentów w 24 tyg. i 1,5% w 52 tyg. z grupy ADA+MTX), w tym m.in. zakażenia, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie wirusem Herpes Zoster. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były zakażenia – dotyczyły 36% vs 33% pacjentów w 24 tyg. badania i 48% vs 44% w 52 tyg. – odpowiednio w grupach BAR+MTX vs ADA+MTX (różnice nieistotne statystycznie). Ponadto u ponad 5% pacjentów biorących udział w badaniu w ramach zdarzeń niepożądanych raportowano: zapalenie oskrzeli w grupie BAR+MTX (52 tyg.), zapalenie nosogardzieli w obu grupach (24 i 52 tyg.), zakażenie górnych dróg oddechowych w grupie BAR+MTX (52 tyg.), zapalenie gardła w grupie ADA+MTX (52 tyg.), zakażenie dróg moczowych w obu grupach (52 tyg.).

W ocenie poszczególnych zaburzeń w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie między porównywanymi terapiami, natomiast w ocenie zaburzeń w ramach zdarzeń niepożądanych wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść BAR+MTX i dotyczyły: niedokrwistości (4% w BAR+MTX vs 1% w ADA+MTX w obu punktach czasowych), grypy (5% w BAR+MTX vs 2% w ADA+MTX w 52 tyg.), hipercholesterolemii (3 i 4% w BAR+MTX vs 1% w ADA+MTX odpowiednio w 24 i 52 tyg.) oraz podwyższonej aktywności kinazy fosfokreatynowej (3% w BAR+MTX vs 1% w ADA+MTX w 24 tyg.).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również szczegółowe dane dla wyników badań laboratoryjnych (rozdział 3.11.4 AKL wnioskodawcy). W grupie BAR+MTX istotnie statystycznie częściej raportowano obniżone stężenie hemoglobiny związane z niedokrwistością I stopnia oraz obniżone stężenie limfocytów związane z limfocytopenią I i II stopnia w porównaniu do grupy ADA+MTX (w 52 tyg. okresu obserwacji). Ponadto w grupie BAR wykazano istotnie statystycznie częściej występująca podwyższoną aktywność fosfokinazy kreatynowej I i II stopnia, trombocytozę i podwyższony poziom cholesterolu LDL w porównaniu do ADA.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Olumiant do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u  $\geq 2\%$  pacjentów (którzy przyjmowali lek w monoterapii lub w skojarzeniu z csDMARDs) należało zwiększenie stężenia cholesterolu LDL: 33,6%, zakażenia górnych dróg oddechowych: 14,7%, zakażenia dróg moczowych: 3,4% i nudności: 2,8%.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL dotyczą m.in. zwiększenia częstości występowania zakażeń (zakażenia górnych dróg oddechowych) oraz reaktywacji zakażeń wirusowych (ospa wietrzna, półpasiec, opryszczka), zmian w obrazie morfologicznym krwi (liczba neutrofilów, limfocytów, stężenie hemoglobiny), stężenia lipidów we krwi (zwiększenie stężeń cholesterolu LDL), zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, podwyższonego ryzyka wystąpienia nowotworów.

Preparat Olumiant jest przeciwwskazany w czasie ciąży, a kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz przez przynajmniej 1 tydzień po jego zakończeniu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, baricytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików i może wywierać niekorzystny wpływ na rozwój kości *in utero*. Produktu leczniczego nie należy również stosować w czasie karmienia piersią.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również informacje z dokumentów wydanych przez EMA (z 2017 r.) oraz z bazy ADRReports. W dokumentach EMA podkreślono, że stosowanie baricytynibu u chorych na RZS może być związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna). Natomiast zgodnie z informacjami z bazy ADRReports zgłoszono 2 zdarzenia związane z zaburzeniami serca (dusznica bolesna, arytmia) oraz 2 zdarzenia związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi (zapalenie płuc, nieżyt żołądkowo-jelitowy).

W trakcie wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego w Agencji dnia 05.02.2018 nie odnaleziono nowych komunikatów (FDA, EMA, URPLW MiPB).

Podczas wyszukiwania własnego przeprowadzonego w dniu 26.04.2018 r. analitycy Agencji nie odnaleźli nowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Olumiant na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA).

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie z jednym z wybranych komparatorów i nie podjął próby wykonania porównań pośrednich względem pozostałych (CER, ETA, GOL, INF, TOC). Jednym z istotnych ograniczeń analizy jest fakt, że dostępne w analizie klinicznej wnioskodawcy dane dotyczą szerszej populacji chorych niż jedna z wnioskowanych podgrup pacjentów. Jak wskazał wnioskodawca, badanie RA-BEAM dotyczyło chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs oraz pacjentów z umiarkowaną-wysoką aktywnością choroby. Wyodrębnione podgrupy pacjentów na podstawie materiałów niepublikowanych (podgrupa po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs oraz podgrupa z wyjściowym wynikiem DAS28  $> 5,1$  pkt) również nie są całkowicie odpowiadające populacji wnioskowanej (dwie odrębne grupy). Dla długookresowej skuteczności wnioskodawca przedstawił dane, z których części nie można było zweryfikować na podstawie dostępnego abstraktu konferencyjnego Smolen 2017. Ponadto nie odnaleziono doniesień naukowych odnoszących się do skuteczności praktycznej oraz długookresowego bezpieczeństwa ocenianej technologii. Ponadto, AKL wnioskodawcy nie zawierała danych dotyczących skuteczności BAR w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń (nie odnaleziono badań).

W ocenie remisji choroby (w skalach SDAI, DAS28-CRP, DAS28-OB i CDAI w każdym z analizowanych punktów końcowych) nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy BAR+MTX a ADA+MTX. Natomiast w ocenie niskiej aktywności choroby różnice istotne statystycznie na korzyść BAR+MTX dotyczyły jedynie wyników przedstawionych skalą SDAI, DAS28-CRP oraz CDAI w 12 i 52 tyg. Zarówno wyniki dotyczące remisji jak i niskiej aktywności choroby w obu analizowanych grupach (BAR+MTX i ADA+MTX) charakteryzowały się tendencją wzrostową wraz z czasem obserwacji. Wyniki dotyczące powyższych punktów końcowych dla grupy po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs były spójne z wynikami dla grupy ogółem. Ponadto, w ocenie poprawy jakości życia (HAQ-DI) wyniki istotne statystycznie na korzyść BAR+MTX dotyczyły poprawy w 24 tyg. – o  $\geq 0,22$  i o  $\geq 0,30$  pkt oraz w 52 tyg. – o  $\geq 0,30$  pkt.

W badaniu RA-BEAM odnotowano 2 zgony w grupie BAR+MTX i 1 w grupie ADA+MTX (różnica nieistotna statystycznie). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano statystycznie częściej w grupie BAR+MTX

niż w grupie ADA+MTX. Natomiast, zdarzenia niepożądane ogółem dotyczyły większej ilości pacjentów w grupie BAR+MTX niż ADA+MTX (o 3% w 24 tyg. i o 2% w 52 tyg.; różnica nieistotna statystycznie). Statystycznie częściej w grupie BAR+MTX niż w grupie ADA+MTX występowały zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie BAR+MTX należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (1,0% - 2,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (0,6 - 1,0%) zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (0,6 - 0,8%), zaburzenia serca (0,6 - 0,8%), układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (0,4 - 0,8%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (0,4 - 0,8%). Natomiast, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożadanymi w grupie BAR+MTX były zakażenia (36% - 48%). W ocenie poszczególnych zaburzeń w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie między porównywanymi terapiami, natomiast w ocenie zaburzeń w ramach zdarzeń niepożądanych wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść BAR+MTX i dotyczyły: niedokrwistości, grypy, hipercholesterolemii oraz podwyższonej aktywności kinazy fosfokreatynowej. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie BAR+MTX dotyczyły najczęściej: podwyższonego stężenia cholesterolu LDL (46,4-51,3%), podwyższonej aktywności izoenzymu kinazy fosfokreatynowej (38,4-47,7%), obniżonego stężenia hemoglobiny (32,4-36,8%), podwyższonej aktywności ALAT (27,4-33,3%). Powyższe zdarzenia mają odzwierciedlenie w ChPL ocenianego produktu leczniczego.

W ramach włączonych do przeglądu wnioskodawcy opracowań wtórnych (Lee 2017 i Chatzidionysiou 2017) nie analizowano podgrupy chorych z dużą aktywnością RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej 2 csDMARDs. W przeglądzie Lee 2017 dane dotyczyły pacjentów włączanych niezależnie od wcześniejszego leczenia, natomiast w Chatzidionysiou 2017 – po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARDs. Wyniki obu przeglądów wskazują na skuteczność BAR. W przeglądzie Lee 2017 wskazano, że BAR w dawkach 2 i 4 mg w połączeniu z DMARD jest skuteczny w leczeniu aktywnej postaci RZS. W przeglądzie Chatzidionysiou 2017 zwrócono uwagę, że BAR jest skuteczny w leczeniu pacjentów bez odpowiedzi na MTX oraz po niepowodzeniu terapii innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Wnioski z AKL wnioskodawcy są spójne z wnioskami przedstawionych przeglądów systematycznych. Dodatkowo warto zwrócić uwagę, iż NICE w swoim opracowaniu rekomendacji refundacyjnych z 2017 r. wskazał, że baricytynib w połączeniu z csDMARDs wykazuje podobną efektywność co adalimumab u pacjentów z RZS o stopniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie csDMARDs się nie powiodło [NICE 2017].



## 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 papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

**W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawca nie odniósł się w żaden sposób do populacji pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Warto zauważyć, że w ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań dla powyższych populacji chorych.**

„Celem analizy (...) było określenie opłacalności stosowania w Polsce baricytynibu (Olumiant) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.”

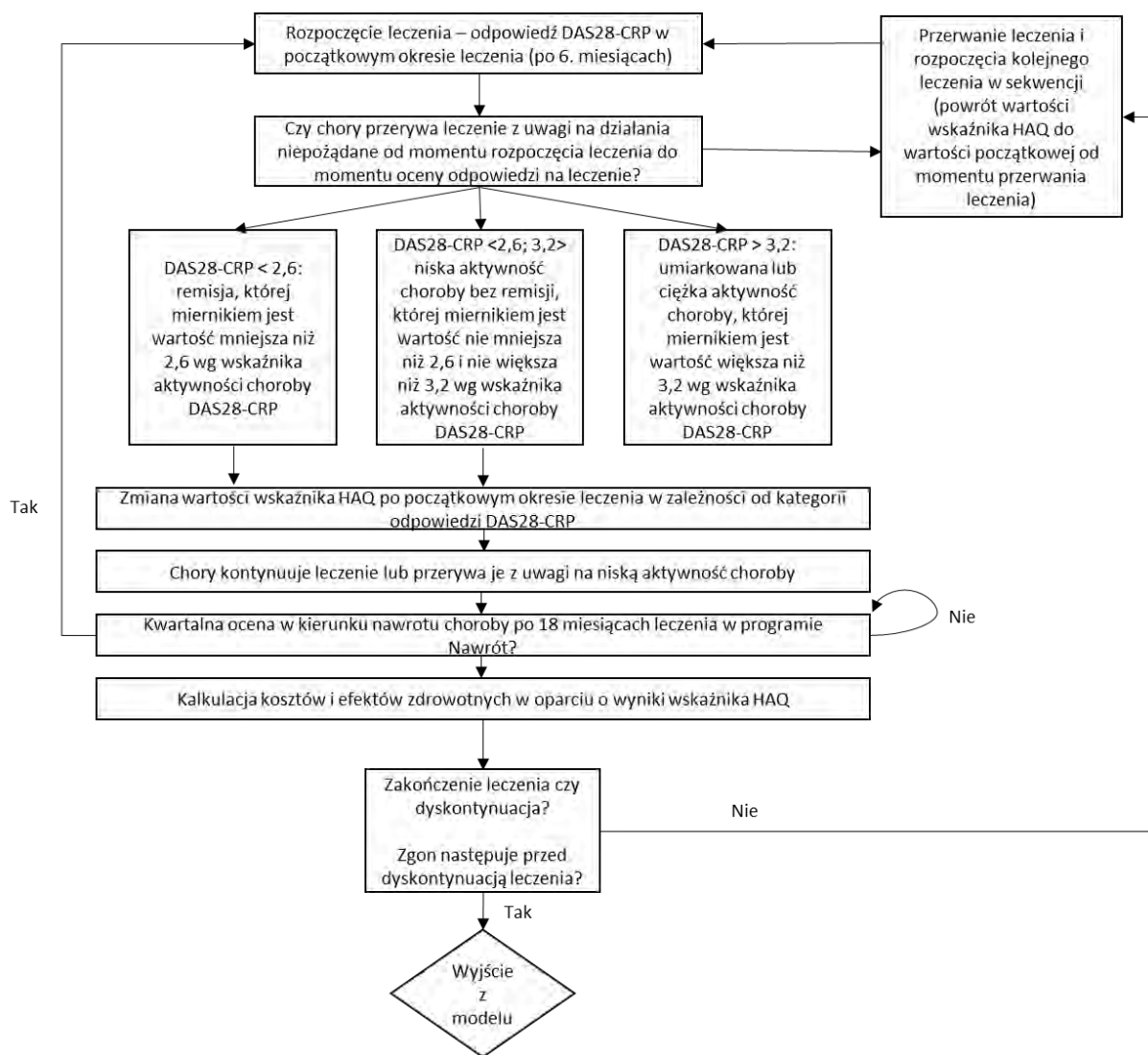
W AE wnioskodawcy jako komparator dla BAR+MTX uwzględniono ADA+MTX. Jako technikę analityczną przyjęto analizę kosztów-użyteczności. Oszacowania zostały przeprowadzone z perspektywy płatnik publicznego oraz wspólnej (płatnik + pacjent). Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji równej 45 lat. Przyjęto więc czas modelowania równy 45 lat, co przekłada się na dożywotni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365 dni).”

Analizę oparto na modelu symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (ang. *discrete event simulation*, DES). „Model pozwala na przeprowadzenie symulacji na podstawie średnich wartości charakterystyk pacjentów (kohortowo) lub na podstawie rzeczywistych charakterystyk pojedynczych pacjentów włączonych do badania RA-BEAM.”

„Jest to model DES, w którym czas traktowany jest jako zmienna ciągła, tj. horyzont czasowy nie jest dzielony na krótsze interwały czasu (cykle) jednakowej długości. Występowanie zdarzeń takich jak przerwanie terapii lub zgon nie jest zatem określone w granicach tych interwałów. W modelu DES zdarzenia mogą potencjalnie występować w dowolnym punkcie na osi czasu rozciągniętego w przedziale  $(0; +\infty)$ . Model taki wymaga zdefiniowania zmiennych czasu zdarzenia, dzięki którym rejestruje się terminy, w jakich zdarzenia się pojawiają. W modelu czas szacuje się do momentu wystąpienia określonego zdarzenia (m.in. dyskontynuacja leczenia, zgon) i w danym momencie określa się zmienne definiujące stan zdrowia chorego.”

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu.

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



„W pierwszej kolejności model generuje indywidualne wartości wejściowe parametrów klinicznych z rozkładów opisanych przed średnie i przedziały ufności pochodzące z badania RA-BEAM. Pacjenci są przyporządkowywani do dwóch grup w zależności od stosowanej technologii medycznej. Dla każdego pacjenta szacowana jest początkowa odpowiedź na leczenie, a następnie zaliczany jest on do odpowiedniej kategorii odpowiedzi DAS28-CRP (DAS28-CRP <2,6 - remisja; DAS28-CRP ≥2,6 i ≤3,2 – niska aktywność RZS; DAS28-CRP >3.2 i ≤5,1 – umiarkowana aktywność RZS; DAS28-CRP >5,1 – wysoka aktywność RZS – komentarz analityka AOTMiT), na podstawie zmiennej losowej, jaką jest prawdopodobieństwo uzyskania określonej kategorii. W dalszej kolejności kalkulowana jest początkowa zmiana wartości wskaźnika HAQ wykorzystywanego w szacowaniu jakości życia chorych pod wpływem stosowanego leczenia. Następnie ustalana jest zmiana wartości tego wskaźnika po początkowej poprawie, w okresie od oceny odpowiedzi na leczenie (w 24. tygodniu) do momentu zakończenia leczenia (dyskontynuacja, osiągnięcie maksymalnego czasu leczenia w programie, zgon) oraz po zakończeniu aktywnego leczenia w programie i stosowania terapii paliatywnej. Długość trwania aktywnego leczenia w programie jest kalkulowana biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo dyskontynuacji w zależności od początkowej odpowiedzi na leczenie, a jej maksymalna wartość od momentu oceny odpowiedzi na leczenie wynosi 12 miesięcy. Chory, który osiągnął maksymalną długość leczenia w programie i charakteryzuje się niską aktywnością choroby, ma możliwość powrotu do programu z uwagi na nawrót choroby. Na każdym etapie leczenia istnieje ryzyko zgonu chorego, które jest tym większe, im większa jest projektowana wartość wskaźnika HAQ. Ryzyko zgonu liczone jest na podstawie tablic trwania życia z czynnikiem powiększającym związanym z wyższymi wartościami wskaźnika HAQ.”

„Odpowiednie koszty i efekty zdrowotne na podstawie zmiany wskaźnika HAQ (...) przypadające na jednego chorego są kalkulowane zgodnie ze schematem wskazanym powyżej (rysunek 1), następnie cała symulacja

powtarzana jest wielokrotnie (po 50 000 razy w obu ramionach) i liczony jest wynik uśredniony tak, aby uwzględnić każdą możliwą do przejścia ścieżkę leczenia z uwagi na każdorazową zmianę parametrów wejściowych oraz prawdopodobieństw związanych z odpowiedzią na leczenie, dyskontynuacją leczenia i dalszych związanych z tym zdarzeń aż do wystąpienia zgonu.”

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pierwsza ocena skuteczności klinicznej podawanych leków następuje po 3 miesiącach od pierwszego podania i pacjenci, u których nie stwierdzono wystąpienia odpowiedzi na leczenie (co najmniej umiarkowana aktywność choroby mierzona wskaźnikiem DAS 28  $\leq$  5,1 albo DAS  $\leq$  3,7 albo SDAI  $\leq$  26) zostają wyłączeni z programu. W modelu postanowiono nie uwzględniać możliwości przerwania leczenia po tym czasie, ponieważ w badaniu RA-BEAM żaden z ocenianych po 12 tyg. (~3 mies.) punk końcowy nie pozwalał na określenie odsetka pacjentów, którzy uzyskali co najmniej umiarkowane nasilenie choroby.

Pierwsza ocena skuteczności w modelu odbywa się w 6 miesiącu terapii i aby kontynuować aktywne leczenie pacjent musi uzyskać co najmniej niską aktywność choroby [ang. *low disease activity*, LDA (DAS 28  $\leq$  3,2 albo DAS  $\leq$  2,4, albo SDAI  $\leq$  11)]. Jeżeli pacjent uzyska LDA, kontynuuje stosowanie BAR+MTX lub ADA+MTX do momentu utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych będących przeciwwskazaniem do leczenia daną substancją czynną.

W związku z nieodnalezieniem danych klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej leczenia biologicznego zastosowanego w 2 linii (po niepowodzeniu terapii BAR+MTX lub ADA+MTX w ramach 1 linii leczenia) w modelu nie uwzględniono możliwości kontynuacji leczenia biologicznego innym lekiem. Po niepowodzeniu leczenia BAR+MTX lub ADA+MTX chory otrzymuje najlepsze leczenie wspomagające (leczenie paliatywne), które opiera się na stosowaniu konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs). Przyjęto, iż w ramach leczenia paliatywnego chory będzie stosował leflunomid i cyklosporynę w dawce odpowiednio 15 mg dziennie (z uwzględnieniem dawki początkowej 100 mg przez pierwsze 3 dni) oraz 3 mg / kg masy ciała dziennie.

W modelu uwzględniono możliwość ponownej terapii pacjentów którzy zakończyli pierwszą linię leczenia biologicznego z powodu utrzymującej się niskiej aktywności choroby przez maksymalnie 18 miesięcy od pierwszego podania leku.

Do poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przypisano wartości jakości życia.

„Z uwagi na szerokie zastosowanie w analizach farmakoekonomicznych oraz wyższą dokładność oszacowań w modelu wykorzystanym na potrzeby niniejszej analizy do oceny jakości życia wykorzystano algorytm mapujący wynik w skali HAQ-DI na EQ-5D. To podejście jest zgodne z modelem DES, w którym symulacja progresji HAQ odbywa się w czasie rozumianym jako zmienna ciągła i w którym nie zdefiniowano stanów zdrowia, do których można przypisać konkretne wartości użyteczności. Ponadto pomiędzy obiema skalami istnieje wysoka korelacja”.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy do modelowania skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (BAR + MTX vs. ADA + MTX) wykorzystano wyniki z badania RA-BEAM, dane z rejestrów chorych na RZS (z Czech i Holandii), dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), wyniki badania ERAS (ang. Early Rheumatoid Arthritis Study, 10-letnie badanie obserwacyjne przeprowadzone na przełomie lat 80-tych i 90-tych na grupie 1 460 chorych z Wielkiej Brytanii ze zdiagnozowanym RZS i przed rozpoczęciem stosowania csDMARDs – badanie przeprowadzono przed erą leczenia biologicznego) oraz dane z raportu NICE 2016 (analiza ekonomiczna dla leków biologicznych: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab w leczeniu chorych na RZS nieleczonych wcześniej terapią DMARDs bądź u których konwencjonalna terapia DMARDs okazała się nieskuteczna).

Z badania RA-BEAM wykorzystano dane dotyczące oceny odpowiedzi w początkowym okresie leczenia [odsetek chorych z niską aktywnością choroby (DAS28-hsCRP  $\leq$  3,2) w 24. tygodniu leczenia w podgrupie chorych wykazujących dużą aktywność RZS w momencie rozpoczęcia leczenia] oraz dane dotyczące prawdopodobieństwa nawrotu po zakończeniu leczenia w programie w ramieniu BAR+MTX i ADA+MTX (prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi  $\geq$  ACR50 po 24. tygodniu leczenia i utraty jej po tym okresie potwierdzonej w dwóch kolejnych ocenach – wynik dla całej populacji badania).

Dane z rejestrów chorych na RZS wykorzystano do określenia parametrów opisujących krzywą dyskontynuacji leczenia dla pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia uzyskali co najmniej niską aktywność choroby

(DAS28-hsCRP  $\leq 3,2$ ). Dane z rejestru czeskiego użyto w analizie podstawowej, natomiast dane z rejestru holenderskiego użyto w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Dane GUS z 2015 r. zostały wykorzystane do określenia czasu przeżycia pacjenta. Aby uwzględnić zwiększoną umieralność z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wykorzystano dane z raportu NICE 2016.

Dane z badania ERAS oraz z raportu NICE 2016 zostały uwzględnione przy modelowaniu przebiegu choroby i zmian jakości życia pacjentów po zakończeniu leczenia BAR+MTX lub ADA+MTX.

### **Uwzględnione koszty**

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków podawanych w I linii leczenia;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt leczenia paliatywnego po zakończeniu aktywnego leczenia.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej przeprowadzono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia MZ (26.02.2018 r.) oraz komunikatu DGL (I-XII.2017 r.) oraz danych wnioskodawcy (cena BAR). Dawkowanie określono zgodnie z ChPL właściwych substancji czynnych oraz zapisów programu lekowego B.33. W analizie podstawowej przyjęto, że ADA będzie wydawane pacjentowi w ramach świadczenia ambulatoryjnego 5.08.07.0000004 - „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu” raz na 3 miesiące. Przyjęto że BAR i MTX będą wydawane i przyjmowane przez pacjentów bez generowania kosztów (leki w postaci doustnej). Założono, że koszt monitorowania i diagnostyki będą równe kosztom aktualnie realizowanego świadczenia 5.08.08.0000042 - „Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. W ramach kosztów leczenia paliatywnego uwzględniono wydatki na leflunomid i cyklosporynę oraz badania diagnostyczne wykonywane raz na 6 miesięcy (morfologia krwi, odczyn Biernackiego, profil biochemiczny, RTG klatki piersiowej, badanie ogólne moczu).

### **Użyteczności stanów zdrowia**

W analizie podstawowej użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania RA-BEAM – wartość wskaźnika HAQ była uzależniona od kategorii odpowiedzi na leczenie DAS28-CRP. Następnie wartość HAQ została przekonwertowana na EQ-5D.

„Z uwagi na brak odpowiednich danych pochodzących z badania RCT porównującego technologię wnioskowaną z komparatorem w szacowaniu efektów zdrowotnych wynikających z zastosowaniu obu rozpatrywanych interwencji posłużono się algorytmem konwertującym wartości wskaźnika HAQ na EQ-5D zaczerpniętym z publikacji Hernandez 2012 i wykorzystanym we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla tego wskazania przedłożonej i zwalidowanej w NICE”.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykorzystano wartości HAQ zaczerpnięte z publikacji Carlson 2015.

### **Dyskontowanie**

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS/z RSS)

Parametr	BAR+MTX	ADA+MTX
perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	117 089,03 / [ ]	103 868,80
Koszt inkrementalny [zł]	13 220,23 / [ ]	
Efekt [QALY]	5,79	5,63
Efekt inkrementalny [QALY]	0,16	
ICUR [zł/QALY]	83 529,53 / [ ]	
perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	119 205,82 / [ ]	106 067,87
Koszt inkrementalny [zł]	13 137,94 / [ ]	
Efekt [QALY]	5,79	5,63
Efekt inkrementalny [QALY]	0,16	
ICUR [zł/QALY]	83 009,65 / [ ]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BAR+MTX w miejsce ADA+MTX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX wyniósł w wariantcie bez i z RSS odpowiednio: 83 529,53 zł/QALY / [ ] zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 83 009,65 zł/QALY / [ ] zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji<sup>1</sup>, czyli wnioskowana technologia w porównaniu do komparatorów jest opłacalna.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- 5 459,20 zł bez RSS;
- [ ] zł z RSS.

Ceny progowe produktu Olumiant są wyższe niż cena wnioskowana w przedmiotowym wniosku refundacyjnym.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości produktu Olumiant nad Humirą.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie RA-BEAM;
- liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Malottki 2011;
- liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Hernandez 2012;
- nieliniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie RA-BEAM;
- nieliniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Malottki 2011;

<sup>1</sup> 134 514 zł/QALY.

- horyzont 10 lat;
- horyzont 20 lat;
- uwzględnienie kosztów działań niepożądanych;
- początkowa poprawa wskaźnika HAQ na podstawie Carlson 2015;
- MTX przyjmowany podskórnice;
- zerowy koszt podania ADA;
- porada ambulatoryjna przy każdym podaniu ADA;
- krzywa dyskontynuacji na podstawie rejestru holenderskiego;
- stopy dyskonta: 0% dla kosztów; 0% dla efektów zdrowotnych;
- koszt ADA na podstawie obwieszczenia MZ.

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne.

**Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z RSS / bez RSS**

Parametr	Źródło	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analiza podstawowa	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analiza podstawowa
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Analiza podstawowa		■ / 83 529,53	-	■ / 83 009,65	-
liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie RA-BEAM	RA-BEAM	■ / 71 386,91	■ / -15%	■ / 70 943,83	■ / -15%
<b>liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Malottki 2011</b>	<b>Malottki 2011</b>	<b>■ / 55 596,68</b>	<b>■ / -33%</b>	<b>■ / 55 251,61</b>	<b>■ / -33%</b>
liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Hernandez 2012	Hernandez 2012	■ / 65 295,12	■ / -22%	■ / 64 889,85	■ / -22%
nieliniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie RA-BEAM	RA-BEAM	■ / 90 151,55	■ / 8%	■ / 89 590,45	■ / 8%
nieliniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Malottki 2011	Malottki 2011	■ / 69 650,95	■ / -17%	■ / 69 217,45	■ / -17%
<b>horyzont 10 lat</b>	<b>założenie wnioskodawcy</b>	<b>■ / 99 130,50</b>	<b>■ / 19%</b>	<b>■ / 98 607,47</b>	<b>■ / 19%</b>
horyzont 20 lat	założenie wnioskodawcy	■ / 80 081,81	■ / -4%	■ / 79 592,06	■ / -4%
uwzględnienie kosztów działań niepożądanych	założenie wnioskodawcy	■ / 83 808,54	■ / 0%	■ / 83 313,76	■ / 0%
początkowa poprawa wskaźnika HAQ na podstawie Carlson 2015	Carlson 2015	■ / 87 829,37	■ / 5%	■ / 87 282,72	■ / 5%
MTX przyjmowany podskórnice	założenie wnioskodawcy	■ / 84 188,04	■ / 1%	■ / 83 667,22	■ / 1%
zerowy koszt podania ADA	założenie wnioskodawcy	■ / 86 298,80	■ / 3%	■ / 85 778,92	■ / 3%

porada ambulatoryjna przy każdym podaniu ADA	założenie wnioskodawcy	██████████ / 68 298,55	██████████ / -18%	██████████ / 67 778,67	██████████ / -18%
krzywa dyskontynuacji na podstawie rejestru holenderskiego	założenie wnioskodawcy	██████████ / 61 388,60	██████████ 27%	██████████ / 60 854,00	██████████ / -27%
stopy dyskonta: 0% dla kosztów; 0% dla efektów zdrowotnych	założenie wnioskodawcy	██████████ / 74 188,17	██████████ / -11%	██████████ / 73 606,08	██████████ / -11%
<b>koszt ADA na podstawie Obwieszczenia MZ</b>	<b>założenie wnioskodawcy</b>	<b>dominacja / dominacja</b>	<b>nd</b>	<b>dominacja / dominacja</b>	<b>nd</b>

W ramach analizy wrażliwości najniższy ICUR otrzymano podczas testowania założenia z liniową progresją HAQ (w czasie terapii paliatywnej) i przy jednoczesnym mapowaniu z HAQ na EQ-5D na podstawie publikacji *Malottki 2011* – spadek wartości ICUR z perspektywy NFZ i wspólnej o 33% ██████████ bez RSS. Najwyższy ICUR otrzymano podczas testowania założenia z 10 letnim horyzontem czasowym – wzrost wartości ICUR z perspektywy NFZ i wspólnej o ██████████ 19% bez RSS.

W przypadku uwzględnienia cen komparatora (ADA) zgodnie z obwieszczeniem MZ technologia wnioskowana była dominująca we wszystkich analizowanych perspektywach i wariantach. Jednak ze względu na nieuwzględnienie aktualnie realizowanego RSS dla ADA jest to scenariusz mało prawdopodobny.

W wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono zmienność parametrów dotyczących skuteczności klinicznej, przebiegu choroby, jakości życia oraz zdarzeń niepożądanych. Przeprowadzono 100 symulacji metodą Monte Carlo. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z i bez RSS.

**Tabela 27. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z RSS, z perspektywy NFZ**

	ICUR [zł/QALY]	QALY	Koszt całkowity [zł]
z RSS			
Analiza podstawowa	██████████	0,16	██████████
Analiza wrażliwości (min-max)	██████████	0,16 (-0,2; 0,32)	██████████
bez RSS			
Analiza podstawowa	83 530	0,16	13 220
Analiza wrażliwości (min-max)	104 368 (20 492; 445 827)	0,16 (0,03; 0,32)	12 951 (3 249; 23 762)

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii wnioskowanej przy obecnej wielkości proggu opłacalności (134 514 zł/QALY) wynosi z perspektywy płatnika publicznego ok ██████████ w wariancie z RSS oraz ok 75% w wariancie bez RSS.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Należy zwrócić uwagę, iż nie odnaleziono danych klinicznych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego programu lekowego. W modelowaniu wykorzystano najbardziej zbliżone dostępne dane.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?		
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskodawca jako komparator przyjął jeden z finansowanych aktualnie w programie B.33 leków biologicznych – ADA. Powyższe założenie spełnia wymagania przedstawione w rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych, jednak zgodnie z wytycznymi HTA powinno zostać przedstawione porównanie ze wszystkimi technologiami, które wnioskowany lek może zastąpić.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł badanie RCT bezpośrednio porównujące BAR vs ADA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający do porównania różnic między analizowanymi technologiami. Warto jednak zaznaczyć, że w związku z brakiem danych specyficznych oraz długoterminowych, konieczne było modelowanie i przyjęcie pewnych założeń, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników w przyjętym horyzoncie czasowym.
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?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jedno- i wielokierunkową.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W AE wnioskodawcy poprawnie wybrano technikę analityczną (ze względu na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii wykazane w ramach AKL wnioskodawcy). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w ramach dostępnych badań nie przeprowadzono oceny przeżycia całkowitego. Dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej (max 52 tyg. okres obserwacji) ekstrapolowano na 45-letni horyzont analizy, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników.

Wnioskodawca wybrał prawidłowy komparator – finansowany w ramach programu lekowego B.33 lek biologiczny z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  adalimumab. Należy jednak zwrócić uwagę, iż zgodnie z wytycznymi HTA powinno zostać wykonane porównanie ze wszystkimi technologiami, które wnioskowany lek może zastąpić.

W modelu wnioskodawcy nie odzwierciedlono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego: brak możliwości przerwania leczenia po 3 miesiącach (w modelu pierwsza ocena skuteczności następuje po 6 miesiącach), brak możliwości zmiany terapii na inny lek biologiczny po niepowodzeniu/nietolerancji terapii biologicznej I linii. Uwzględniono jedynie możliwość powrotu do terapii tym samym lekiem biologicznym u pacjentów, którzy wcześniej zakończyli leczenie z powodu niskiej aktywności choroby utrzymującej się przez maksymalnie 18 miesięcy od pierwszego podania leku.

Ocena jakości życia pacjentów w badaniach nie została przeprowadzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, lecz za pomocą skali HAQ. „Oszacowanie zmiany wskaźnika HAQ u chorego w początkowym okresie leczenia uzależnione jest od kategorii odpowiedzi na leczenie DAS28-CRP. (...) Z badania RA-BEAM wyodrębniono wyniki początkowej zmiany (obniżenia) wartości wskaźnika HAQ w zależności od odpowiedzi na leczenie ocenianej w 6. miesiącu od pierwszego podania leku. Założono, iż zmiana wskaźnika HAQ nie zależy od stosowanej interwencji, a jedynie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej. (...) Po początkowej zmianie wyniku HAQ założono, iż chory, który osiągnął co najmniej niską aktywność choroby kontynuuje leczenie, a wartość wskaźnika HAQ pozostaje niezmienną do czasu zaprzestania leczenia. Od momentu zakończenia aktywnego leczenia bDMARDs/tsDMARDs i rozpoczęcia stosowania leczenia paliatywnego wartość wskaźnika HAQ wraca do wyjściowego poziomu (ang. rebound effect) i zaczyna stopniowo wzrastać”. Zmiana jakości życia pacjentów po zakończeniu leczenia biologicznego była modelowana zgodnie z metodą opisaną w publikacji Norton 2013 na podstawie wyników badania ERAS. Pacjent w trakcie terapii paliatywnej zostaje przypisany do jednej z 4 klas, zależnych od początkowego wyniku HAQ. „W badaniu ERAS zaobserwowany początkowy spadek wartości wskaźnika HAQ (...) w pierwszym roku stosowania nowej terapii. Ponieważ w modelu początkowy okres leczenia powodujący spadek wartości wskaźnika HAQ jest już modelowany (etap aktywnego leczenia biologicznego – komentarz analityka AOTMiT), trajektorię progresji wskaźnika u chorych stosujących leczenie paliatywne uwzględniono od drugiego roku obserwacji z badania ERAS. Od tego punktu w czasie zmierzono wartości zmiany wskaźnika HAQ w kolejnych odstępach czasu po drugim roku obserwacji (...) dla każdej z klas. Po okresie 15 lat założono zerową progresję chorobą mierzoną wskaźnikiem HAQ”. Procentowy rozkład pacjentów



do poszczególnych klas został określony na podstawie danych z raportu NICE 2016 dotyczącego zbliżonego wskazania. Mapowanie z skali HAQ na EQ-5D zostało przeprowadzone za pomocą algorytmu konwertującego z publikacji Hernandez 2012.

Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia, czemu jako badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego wybrano: morfologię krwi, odczyn Biernackiego, profil biochemiczny, RTG klatki piersiowej oraz badanie ogólne moczu.

W wariancie podstawowy AE wnioskodawcy nie uwzględniono jako koszty różniące wydatków związanych z leczeniem działań niepożądanych leków. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono koszty leczenia 2 ciężkich zdarzeń niepożądanych które występowały najczęściej: zapalenie tkanki łącznej oraz zakażenie wirusem herpes zoster. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach AKL wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie w grupie BAR+MTX ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast spośród zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częstsze występowanie w grupie BAR+MTX wykazano dla: niedokrwistości grypy, hipercholesterolemii i podwyższonej aktywności kinazy fosfokreatynowej. Brak uwzględnienia kosztów leczenia oraz dekrementów jakości życia dla wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych może zaniżyć wynik oszacowań AE wnioskodawcy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ocena danych wejściowych wg wnioskodawcy

„Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizie jest brak długoterminowych danych na temat postępu choroby mierzonej wskaźnikiem HAQ u chorych stosujących baricytynib. W analizie założono, tak jak dla adalimumabu, iż wartość w skali HAQ nie będzie się zmieniać podczas leczenia z wykorzystaniem BAR. Nie jest to jednak założenie, które jest możliwe do zwalidowania na podstawie badania RA-BEAM. Badanie RA-BEYOND dostarcza natomiast długoterminowych dowodów na utrzymywanie się wyniku w skali HAQ-DI u chorych stosujących BAR, a także podobnych wyników w odniesieniu do postępu radiograficznego w porównaniu do ADA (...).

Jednym z głównych ograniczeń analizy jest także brak uwzględnienia możliwości stosowania kolejnego leku biologicznego po niepowodzeniu stosowania leczenia w I linii. Założenie to można jednak uznać za konserwatywne.”

#### Ocena danych wejściowych wg analityków Agencji

Podstawowym ograniczeniem danych uwzględnionych w AE wnioskodawcy jest brak informacji o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w długim okresie czasu. W związku z tym konieczne było modelowanie tych danych na podstawie dostępnych informacji krótkookresowych. Dodatkowo częściowe różnice w bezpieczeństwie porównywanych interwencji zostały uwzględnione jedynie w jednym z wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości. Nie uwzględniono dekrementów jakości życia związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu uwzględniono dane z badania RA-BEAM odnoszące się do szerszej populacji chorych niż wnioskowana. Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów wysoką aktywnością RZS po niepowodzeniu leczenia  $\geq 2$  DMARDs. Natomiast w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach uwzględniono wyniki dla populacji chorych z dużą aktywnością choroby po niepowodzeniu leczenia  $\geq 1$  DMARDs. Wskaźnik nawrotu choroby po wcześniejszym skutecznym leczeniu został określony jako prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi  $\geq \text{ACR50}$  po 24. tygodniu leczenia i utraty jej po tym okresie potwierdzonej w dwóch kolejnych ocenach w całkowitej populacji badania RA-BEAM obejmującej pacjentów z umiarkowaną-dużą aktywnością RZS po niepowodzeniu leczenia  $\geq 1$  DMARDs.

W trakcie modelowania wartości użyteczności wykorzystanych w AE wnioskodawcy przyjęto szereg założeń oraz korzystano z różnych źródeł danych. Nie odnosiły się one bezpośrednio do populacji docelowej, zgodnej z kryteriami włączenia do przedmiotowego programu lekowego, lecz dotyczyły populacji zbliżonej.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna polegała na sprawdzeniu czy użycie wartości zerowych lub skrajnych niektórych parametrów powoduje oczekiwane zmiany wyników. Z niniejszej walidacji przedstawiono wyniki w wariancie z RSS dla perspektywy NFZ.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono jedną publikację NICE TA466 dotyczącą ocenianej interwencji. „W analizie porównano m.in. ścieżki leczenia z BAR w I linii leczenia vs. ADA w I linii leczenia, po niepowodzeniu których chory miał możliwość stosowania kolejnych opcji leczenia biologicznego (rytuksymab, tocilizumab) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Rozpatrywano wyniki skuteczności m.in. na populacji po niepowodzeniu csDMARDs. Wyniki analizy wskazują, iż ścieżka leczenia adalimumabem w I linii jest zdominowana (mniejsze efekty przy wyższym koszcie) względem ścieżki leczenia baricytynibem w I linii.”

Podczas weryfikacji zewnętrznej sprawdzono założenia dotyczące postępu choroby mierzonej wskaźnikiem HAQ u chorych stosujących BAR w dłuższych okresach czasu. W analizie podstawowej założono iż wartość w skali HAQ nie będzie się zmieniać podczas leczenia z wykorzystaniem BAR. Powyższe założenie przyjęto na podstawie wstępnych wyników badania RA-BEYOND (abstrakt konferencyjny) i nie było ono testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Dodatkowo wnioskodawca wskazał, iż model farmakoekonomiczny, który został po modyfikacjach zastosowany w niniejszej analizie (dostosowanie do warunków polskich) „został zwalidowany przez ekspertów w dziedzinie reumatologii oraz ekspertów w dziedzinie modelowania farmakoekonomicznego. Działania specjalistów obejmowały przegląd danych wejściowych i ich zgodność ze wskazanymi źródłami, przegląd dokładności obliczeniowych, inspekcja kodu VBA, weryfikacja założeń związanych z doбором ścieżek leczenia i założeń modelu, testowanie modelu w wartościach skrajnych przyjmowanych przez dane wejściowe. Zgodnie z przedłożoną do NICE dokumentacją w modelu zostały wykryte i poprawione wszelkie błędy w działaniu kodu. Korekty były wdrażane przez szereg doświadczonych analityków, w tym odpowiedzialnych za konstrukcję modelu, oraz przez analityków, którzy nie byli zaangażowani w pracę nad modelem a testowały go w końcowej fazie prac”.

W wyniku weryfikacji wewnętrznej Agencji w modelu ekonomicznym nie odnaleziono błędów w obliczeniach wnioskodawcy, które wpływałyby istotnie na wyniki analizy.

#### 5.3.4. 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 ramach obliczeń własnych postanowiono przedstawić wyniki oszacowań przy uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności klinicznej mierzonych w badaniu RA-BEAM w skali SDAI. Jest to skala, na podstawie której można przeprowadzać ocenę skuteczności terapii w ramach wnioskowanego programu lekowego.

**Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej z alternatywnych oszacowaniach skuteczności klinicznej**

RSS	ICUR [zł/QALY]	
	analiza podstawowa	obliczenia własne
perspektywa NFZ		
z RSS		
bez RSS	83 529,53	134 900, 27
perspektywa wspólna		
z RSS		
bez RSS	83 009,65	134 060, 65

Wyniki oszacowań otrzymane przy uwzględnieniu skuteczności klinicznej ocenianej w skali SDAI wskazują, iż wnioskowana technologia lekowa jest opłacalna z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS oraz z perspektywy wspólnej zarówno z jak i bez RSS, natomiast wnioskowana technologia jest nieopłacalna z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS.

#### 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawca nie odniósł się w żaden sposób do populacji pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.: z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań dla powyższych populacji chorych.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że produkt leczniczy Olumiant (baricytynib) w ocenianej podgrupie pacjentów jest opłacalną technologią w porównaniu do adalimumabu, zarówno w przypadku zastosowania RSS, jak i bez RSS. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przeprowadzonych oszacowań, obejmujące brak danych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku oraz brak danych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych interwencji w dłuższych horyzontach czasowych. Brakujące dane były modelowane. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego (brak dyskontynuacji terapii po 3 miesiącach, brak możliwości kontynuacji terapii innym lekiem biologicznym po niepowodzeniu/wystąpieniu działań niepożądanych pierwszego leku biologicznego). Ponadto w wariantcie podstawowym AE nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ani związanych z nimi dekrementów jakości życia. W związku z powyższym wyniki przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

## 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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Olumiant (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  csDMARDs.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, rozpoczynający się od maja 2018 r.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację aktualną, w której BAR nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego, a pacjenci z populacji docelowej stosują inhibitory TNF-alfa oraz tocilizumab (nie uwzględniono rytuksymabu, ponieważ zgodnie z aktualnym programem lekowym nie może być on stosowany w I linii leczenia). Scenariusz prognozowany (nowy) zakłada sytuację, w której BAR będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z populacji docelowej i przejmie część udziałów od wszystkich leków biologicznych, uwzględnionych w analizie. Założono, że BAR utworzy nową grupę limitową.

W ramach analizy wrażliwości testowano kluczowe założenia (opisane w tabeli 34 w niniejszej AWA) oraz warianty: minimalny i maksymalny dla oszacowania populacji docelowej.

Wyliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2013.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie liczby osób kwalifikujących się do leczenia biologicznego RZS. Dane te zaczerpnięto z Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (XII.2015-I.2018 r.), które opublikowano na stronie NFZ. Następnie przeprowadzono prognozę liczby tych chorych na kolejne miesiące, obejmującą przyjęty horyzont czasowy, poprzez dopasowanie trendu liniowego do dostępnych danych. Obliczone w ten sposób średnie odzwierciedlały liczby nowych chorych w programie w wariancie podstawowym, a  $\pm 20\%$  odchylenia od średnich – w wariantach skrajnych.

W scenariuszu istniejącym udziały w rynku komparatorów oszacowano na podstawie liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi (bez rytuksymabu) w ramach programu lekowego B.33., które pochodziły ze sprawozdania dotyczącego działalności NFZ za IV kwartał 2016 r. W scenariuszu nowym założono, że BAR będzie proporcjonalnie przejmował rynek komparatorów, tj. w analizie podstawowej 10% i 15% odpowiednio w I i II roku refundacji.

**Tabela 30. Udziały poszczególnych substancji czynnych w porównywanych scenariuszach**

Substancja czynna	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
	I i II rok	I rok	II rok
BAR	0%	10%	15%
ADA	29%	26%	24%
ETA	31%	28%	27%
INF	3%	3%	2%
CER	8%	7%	7%
TOC	23%	21%	19%
GOL	6%	6%	5%

W analizie uwzględniono koszty (bezpośrednie, medyczne): leków, ich podania, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz leczenia paliatywnego (obejmującego leflunomid i cyklosporynę po 50%, wraz z monitorowaniem tego leczenia). Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, gdyż uznano je za koszty nieróżniące.

Zużycie zasobów (np. dawkowanie leków) przypadające na pacjenta oszacowano na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych oraz zapisów programu lekowego. Średnią masę ciała przyjęto za badaniem RA-BEAM (72,15 kg).

Koszty jednostkowe obliczono na podstawie właściwych zarządzeń Prezesa NFZ (nr 25/2018/DGL i nr 22/2018/DSOZ). Cenę BAR oraz zaproponowany RSS uzyskano od wnioskodawcy. Koszty pozostałych leków, w tym komparatorów wyliczono na podstawie komunikatu DGL (I-XII.2017 r.).

W AWB wnioskodawcy, podobnie jak w AE wnioskodawcy, uwzględniono okres aktywnego leczenia w programie trwający 6 miesięcy, po którym następuje ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryterium  $DAS\ 28 \leq 3,2$ . Jeżeli pacjent spełnia warunki odpowiedzi określone w programie kontynuuje dotychczasowe leczenie (maksymalnie do 18 miesięcy zgodnie z programem lekowym), jeżeli nie to rozpoczyna leczenie paliatywne. Wyniki skuteczności klinicznej przyjęto z badania RA-BEAM dla populacji z wyjściowym wskaźnikiem  $DAS\ 28 \geq 5,1$  (dane niepublikowane). Założono taką samą skuteczność komparatorów (wyniki jak dla ramienia ADA+MTX). Ze względu na to, że odsetki pozytywnej odpowiedzi na leczenie są różne dla BAR i komparatorów, „koszty narastające wraz z większą ekspozycją na leczenie w programie, tj. koszt MTX, koszt monitorowania i koszt leczenia paliatywnego, są kosztami różniącymi porównywane technologie medyczne”. W AWB wnioskodawcy nie wzięto pod uwagę „możliwości dyskontynuacji w trakcie aktywnego leczenia w programie oraz „możliwości powrotu do programu po maksymalnym okresie leczenia z uwagi na nawrót choroby” (inaczej niż w AE wnioskodawcy). Autorzy AWB wnioskodawcy uznali, że takie podejście jest „konserwatywne, a ponadto w sposób znaczący” upraszcza modelowanie i wpływa „na przejrzystość całej analizy.”

Założono, że przeciętny rok trwa dokładnie 365 dni.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (V.2018-IV.2019 r.)	II rok (V.2019-IV.2020 r.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	946 (757-1 135)*	1 054 (843-1 265)*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	95 (76-114)*	158 (126-190)*

\*podano dla wariantu podstawowego, a w nawiasach dla wariantów skrajanych (minimalnego i maksymalnego).

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [zł]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	18 593 935	40 372 315	18 593 935	40 372 315
Koszty sumaryczne	18 593 935	40 372 315	18 593 935	40 372 315
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	19 272 925	42 358 164	████████	████████
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████

Kategoria kosztów [zł]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	678 990	1 985 850		

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Olumiant w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje wzrost łącznych wydatków płatnika publicznego. Zwiększą się one o 678,99 tys. zł w I roku i 1,99 mln Pzł w II roku refundacji przy nieuwzględnieniu RSS oraz o [redacted] zł w I roku i [redacted] zł w II roku refundacji przy uwzględnieniu zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS.

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

Tabela 33. 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/?	Populację docelową obliczono na podstawie prognozowania przeprowadzonego w oparciu o dostępne dane historyczne NFZ dotyczące kwalifikacji pacjentów do programu leczenia RZS. Jak wskazali sami autorzy AWB wnioskodawcy „dane empiryczne charakteryzują się niską stabilnością co przekłada się na niską jakość dopasowania trendu”. Mimo to, oszacowania ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, dotyczące rocznej liczby pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia wnioskowanym lekiem są podobne lub niższe (800-100 lub ok 60-80) od tych obliczonych przez wnioskodawcę. Populację, w której będzie stosowany i refundowany wnioskowany lek określono na podstawie arbitralnego założenia wnioskodawcy, przez to jest ono niepewne. Alternatywne wartości tego założenia (wyższe) testowano w analizie wrażliwości, co powodowało wzrost wydatków NFZ o 50 i 60% odpowiednio w I i II roku refundacji w porównaniu z analizą podstawową (najwyższa zmiana spośród wszystkich testowanych parametrów i założeń).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Podano, że oczekuje się stabilizacji w zakładanym czasie, ponieważ „wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny”. Dodatkowo powołano się na czas trwania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata).
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	Przy uzupełnieniu analiz pod względem spełniania wymagań minimalnych, analizę zaktualizowano o najnowsze źródła danych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Autorzy AWB wnioskodawcy założyli, że BAR będzie przejmował proporcjonalnie rynek wszystkich, aktualnie refundowanych leków biologicznych stosowanych w I linii leczenia. Wielkości przejęcia przez BAR rynku leków określono na podstawie arbitralnego założenia wnioskodawcy. W analizie wnioskodawcy podano, że „biorąc pod uwagę ustabilizowaną sytuację na rynku leków biologicznych, które są dostępne w leczeniu RZS od wielu lat i mają ugruntowaną pozycję wśród lekarzy prowadzących i chorych, nie należy spodziewać się daleko idącej penetracji rynku przez technologię wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.” BAR jest droższy od aktualnie refundowanych leków biologicznych (przy porównaniu kosztów 3 miesięcznych), ma jednak łatwiejszą drogę podania (doustną) oraz wykazano, że jest skuteczniejszy od ADA (dla którego przyjmuje się, że ma podobną skuteczność do pozostałych inh bitorów TNF- $\alpha$ ) w AKL wnioskodawcy. W związku z czym założenie wnioskodawcy jest możliwe, chociaż niepewne, ponieważ nie wiemy jak będzie rzeczywiście wyglądał analizowany rynek leków, po wejściu do refundacji BAR.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparator przyjęto tylko ADA (zgodnie z wymaganiami minimalnymi przegląd systematyczny wnioskodawcy zawiera porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną). Natomiast w AWB wnioskodawcy uwzględniono wszystkie refundowane leki biologiczne, które można zastosować w I linii leczenia w programie lekowym, co odzwierciedla aktualną sytuację refundacyjną w leczeniu RZS.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Na podstawie danych NFZ nie da się przewidzieć przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku (nie jest on aktualnie refundowany). Można jedynie stwierdzić, że dane wykorzystane przez wnioskodawcę są zbliżone do tych otrzymanych od NFZ przez Agencję.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Liczba opakowań produktu Olumiant oszacowana w AWB wnioskodawcy jest wyższa niż wie kości dostaw tego leku wskazywane we wniosku refundacyjnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie bezpłatny dla pacjenta, ponieważ ma być refundowany w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	BAR nie spełnia kryteriów włączenia do już istniejących grup limitowych (ma inną nazwę międzynarodową, mechanizm działania i działanie terapeutyczne niż aktualnie refundowane leki biologiczne), o których mowa w art. 15 ust 2 ustawy o refundacji. Ma też inną drogę podania i postać farmaceutyczną niż aktualnie refundowane leki biologiczne. Autorzy AWB wnioskodawcy twierdzą, że trudno się odnieść do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 ponieważ odnoszą się one do „ubiegania się o refundację kolejnej prezentacji tego samego leku z inną drogą podania lub w nowej postaci farmaceutycznej”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym scenariuszy skrajnych.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonej weryfikacji modelu wnioskodawcy nie odnaleziono błędów ekstrakcji ani obliczeniowych.

Model wnioskodawcy zbudowano w oparciu o ogólnodostępne dane NFZ. Wprowadzenie do modelu najnowszych danych, pozyskanych od NFZ, nie powodowało zmiany wnioskowania (populacja i wydatki zmniejszyły się o <17% w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy; patrz tabela 37 niniejszej AWA).

Informacje o refundacji pochodzące z DGL mogą, ale nie muszą zawierać funkcjonujących RSS dla komparatorów. Tym samym koszty oszacowane na ich podstawie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez NFZ. Na niniejsze ograniczenie zwracali uwagę także autorzy AWB wnioskodawcy.

W analizie wrażliwości przetestowano najistotniejsze parametry i założenia. Największy wpływ na wyniki analizy miał udział BAR w rynku leków biologicznych (patrz tabela 34 niniejszej AWA). Udziały te określono na podstawie założenia wnioskodawcy, przez co są niepewne. Jeden z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, określił je na 30%, co stanowi wartość wyższą niż te przyjęte zarówno w analizie podstawowej, jak i wrażliwości wnioskodawcy.

Model wnioskodawcy nie odzwierciedla wszystkich zapisów programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z RZS, np. pod względem kryteriów wyłączenia z programu. Mimo to jest to konserwatywne podejście do ocenianej technologii lekowej.

W AWB wnioskodawcy populację docelową określono jako pacjentów dorosłych z RZS o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  csDMARDs. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym jest to jedna z podgrup, w której będzie refundowany BAR, obok dorosłych pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI (z postacią uogólnioną, z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń), po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs/leków immunosupresyjnych. Nie ma to jednak wpływu na wyniki, ponieważ wyliczenia populacji docelowej w analizie wnioskodawcy oparto na danych NFZ dotyczących obowiązującego programu lekowego, w którym zawierają się obie ww. podgrupy pacjentów. Warto jednak zauważyć, że skuteczność<sup>2</sup> czy dawkowanie dla uwzględnionych w analizie leków określono dla populacji szerszej niż ta pierwsza podgrupa pacjentów.

W analizie nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych, pomimo że AKL wnioskodawcy wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia m.in. ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, niedokrwistości, grypy czy hipercholesterolemii w grupie przyjmującej BAR+MTX vs ADA+MTX. Tym samym koszty leczenia BAR zwiększą się, jednak nie powinno to w większym stopniu wpłynąć na wyniki analizy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr lub założenie		Wartość parametru lub opis założenia	Koszt całkowity inkrementalny			
			bez RSS		z RSS	
			I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa</b>			<b>678 990</b>	<b>1 985 850</b>		
Liczba chorych kwalifikujących się do programu	wariant minimalny	-20% średniej	543 192	1 588 680		
	wariant maksymalny	+20% średniej	814 788	2 383 020		
Forma podania MTX		podskórna	680 447	1 996 085		
Koszt podania leków do stosowania podskórnego		0 zł przy każdym podaniu leku	692 727	2 021 932		
		108,16 zł przy każdym podaniu leku	566 347	1 692 708		
Jednakowa skuteczność kliniczna BAR i innych leków biologicznych		tak	651 889	1 795 488		
Źródło wyceny leków biologicznych		obwieszczenie MZ (26.02.2018 r.)	116 707	554 694		
Roczny koszt leczenia paliatywnego		2 539,07 zł	680 731	1 998 077		
Udział w rynku BAR		15% w I roku i 25% w II roku	1 018 485	3 168 262		
Przejęcie udziałów BAR jedynie od ADA		40% w I roku i 60% w II roku	672 667	1 903 655		

<sup>2</sup> Skuteczność określono dla podgrupy pacjentów z RZS z dużą aktywnością choroby, ale po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARD, a nie  $\geq 2$  csDMARDs.



Uwzględnienie kosztu leczenia biologicznego po niepowodzeniu BAR lub ADA w I linii*	tak	660 265	1 854 327		
---	-----	---------	-----------	--	--

\* koszt ważony udziałami obecnie stosowanych leków w scenariusz istniejącym.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wskazała, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wydatki płatnika publicznego, przy nieuwzględnieniu RSS, w wysokości od 116,71 tys. do 1,02 mln zł w I roku i od 554,69 tys. do 3,17 mln zł w II roku. Natomiast uwzględnienie RSS dla ocenianego leku spowoduje od oszczędności w wysokości [redacted] zł w I roku i [redacted] zł w II roku do wydatków w wysokości [redacted] zł w I roku i [redacted] zł w II roku.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki AWB wnioskodawcy zaktualizowane o dane otrzymane od NFZ odnośnie liczby pacjentów (niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem ICD-10: M05, M06 z rozszerzeniami (zarówno głównym, jak i współistniejącym) zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w rozbiciu na miesiące za 2016 i 2017 r. (co spowodowało zmniejszenie się liczby pacjentów z populacji docelowej) oraz liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: M05, M06 z rozszerzeniami (zarówno głównym, jak i współistniejącym) leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ww. programie w 2017 r. (co przełożyło się na niewielkie zmiany w udziałach leków biologicznych zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym).

Tabela 35. Aktualizacja wyników wnioskodawcy

Zaktualizowane wyniki	I rok		II rok	
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem	836		876	
Inkrementalne koszty sumaryczne	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	587 110	1 661 939	[redacted]	[redacted]

Niniejsza aktualizacja spowodowała zmniejszenie wydatków NFZ o ok 14% w I roku i 16% w II roku bez RSS oraz ok [redacted] w I roku i [redacted] w II roku z RSS.

## 6.4. Komentarz Agencji

Mimo niepewności związanych z szacowaniem liczby pacjentów oraz stopniem przejścia rynku przez BAR wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Tylko w jednym z wariantów testowanych w analizie wrażliwości, przy uwzględnieniu RSS dla ocenianej terapii, wskazano na oszczędności. Mimo to, wariant ten wydaje się mało prawdopodobny, gdyż nie obejmuje on RSS obowiązujących dla komparatorów. Tym samym wydatki NFZ związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii najprawdopodobniej będą się zawierać między kilkuset tysiącami a kilkoma milionami złotych.

Warto zaznaczyć, że wnioskodawca we wniosku refundacyjnym zadeklarował dostawy niewystarczającej ilości opakowań wnioskowanego leku względem oszacowań AWB (także tych zaktualizowanych o najnowsze dane NFZ).

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez NFZ, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Olumiant (baricytynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem AWB wnioskodawcy, tj. obejmujący okres od maja 2018 roku do końca kwietnia 2020 roku.

Zaproponowane rozwiązanie polegało na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii, podczas wydawania dla nich nowych decyzji refundacyjnych. Przyjęto, że ceny ulegną obniżeniu o 0,5% w stosunku do obowiązujących, np. w drodze negocjacji cenowych, poprzez zamieszczenie odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji czy wydanie odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia.

Wielkości refundacji w horyzoncie analizy obliczono na podstawie danych refundacyjnych pochodzących z DGL I-XII.2017 r.

**Tabela 36. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy**

Zaproponowane rozwiązanie	Wygenerowane oszczędności w I i II roku analizy
w ramach programów lekowych	27 405 245
w ramach chemioterapii	4 717 397
Łącznie	32 122 643

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program stanowi rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). W związku z tym zapisy ocenianego programu są w większości zgodne z tym aktualnie obowiązującym. Warto zaznaczyć, że zaproponowane zapisy programu pozwalają na zastosowanie BAR tylko w I linii leczenia biologicznego, tym samym nie pozwalają na jego użycie, np. po inhibitorach TNF- $\alpha$  czy tocilizumabie. W wytycznych EULAR 2016 wskazano, że po niepowodzeniu 1 csDMARDs, przy obecności niekorzystnych czynników prognostycznych (m.in. umiarkowana-ciężka aktywność choroby czy niepowodzenie  $\geq 2$  cDMARDs), powinno się rozważyć zastosowanie bDMARD lub tsDMARD (w tym m.in. BAR), ale w oparciu o opinie ekspertów proponuje się zacząć od bDMARD (z powodu dostępności dla nich danych długoterminowych z rejestrów). Trzeba mieć też na uwadze, że AKL wnioskodawcy wskazała, że BAR jest skuteczniejszy, ale związany z częstszymi zdarzeniami niepożądanymi niż inhibitor TNF- $\alpha$ .

Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów do badań wykonywanych przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, tak by możliwe byłoby uzyskanie rzeczywistych danych dotyczących tego istotnego klinicznie punktu końcowego z polskiej praktyki klinicznej.

Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym czas leczenia BAR nie może być dłuższy niż 18 miesięcy (ok. 72 tyg.). W uwzględnionych w analizie badaniach okres ten wynosił: ok. 12 miesięcy (badanie RA-BEAM opublikowane w pełnym tekście) oraz ok. 24 miesiące (badanie RA-BEYOND dostępne w postaci abstraktu). W związku z powyższym pacjenci, którzy ukończyli badanie RA-BEAM (n=427) i zostali włączeni do badania RA-BEYOND otrzymywali BAR łącznie przez ok. 37 miesiące (n=104).

Należy zauważyć, że brak jest dowodów naukowych dotyczących zastosowania BAR w jednej z wnioskowanych podgrup pacjentów, tj.: z innymi postaciami RZS, niezależnie od aktywności choroby, po nieskuteczności  $\geq 2$  csDMARDs.

**Tabela 37. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego**

Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. nadzw. dr hab. n. med. B. Kwiatkowska – Zastępca dyrektora ds. Klinicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa
Kryteria kwalifikacji	
„jak w przypadku bLMPCh”	„Brak uwag”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
„jak w przypadku bLMPCh (poziomy i frakcje lipidów)”	„Brak uwag”
Monitorowanie leczenia	
„jak w przypadku bLMPCh”	„Bez uwag”
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	
„jak w przypadku bLMPCh (szczególnie zwrócenie uwagi na chorych starszych z chorobami współistniejącymi)”	„Brak uwag”
Czas leczenia w programie	
„6 miesięcy po uzyskaniu remisji lub niskiej aktywności choroby”	„nie powinien być ograniczony”
Kryteria wyłączenia	
„jak w przypadku bLMPCh”	„Brak uwag”

Ponadto pani J. Grygielska – Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków poinformowała, że „opis programów lekowych z wprowadzeniem ww. technologii jest mało czytelny”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Olumiant (baricytynib) w ocenianym wskazaniu 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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.04.2018 r. (aktualizacja: 09.05.2018 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego: Olumiant lub baricitinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 2 z ograniczeniem, które rekomendowały finansowanie ze środków publicznych lek Olumiant w populacji pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego RZS, po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARDs. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność ocenianego leku. W rekomendacjach warunkowych refundację leku ograniczano do konkretnej grupy pacjentów (z ciężką postacią choroby lub pacjentów z ciężką postacią choroby po niepowodzeniu csDMARDs) oraz wprowadzenia dla niego RSS lub obniżenia jego ceny. W niektórych rekomendacjach podkreślono także obawy związane z długoterminowym bezpieczeństwem BAR. Australijski PBAC wstrzymał się z wydaniem rekomendacji, ponieważ firma nie przedstawiła właściwych informacji oraz do czasu uzupełnienia informacji o bezpieczeństwie ocenianej technologii lekowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Olumiant (baricytynib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2017</b>	RZS umiarkowany do ciężkiego	<p>BAR, z MTX, rekomendowano jako opcję terapeutyczną w leczeniu aktywnej postaci RZS u dorosłych, którzy niewłaściwie odpowiedzieli na intensywną terapię skojarzoną csDMARDs, tylko jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba jest ciężka (DAS28 <math>&gt;5,1</math>) i</li> <li>• firma dostarczy lek z uzgodnionym rabatem w ramach PAS (patient access scheme).</li> </ul> <p>Badania kliniczne wykazały, że BAR z csDMARDs jest skuteczniejszy niż same csDMARDs w leczeniu pacjentów z ww. wskazaniem. Niektóre badania wskazały także że u osób, które nie stosowały wcześniej csDMARDs, BAR działa tak dobrze bez względu na to, czy jest przyjmowany sam czy w skojarzeniu z csDMARDs. BAR z csDMARDs wykazały również podobną efektywność co biologiczny lek ADA, u osób które odpowiedziały niewłaściwie na wcześniejsze stosowanie csDMARDs. Firma przeprowadziła porównanie pośrednie także z innymi lekami biologicznymi, które wykazało, że BAR działa tak dobrze jak większość leków biologicznych, zalecanych aktualnie w tym wskazaniu przez NICE.</p> <p>Na podstawie korzyści zdrowotnych i kosztów w porównaniu do m.in. BAR z csDMARDs był rekomendowany jako leczenie kosztowo efektywne, zgodnie z wcześniejszymi rekomendacjami NICE dotyczącymi: CER (po inhibitorze TNF-<math>\alpha</math>), ADA, ETA, INF, CER, GOL, TOC, abataceptie (po csDMARDs), TOC, GOL (po csDMARDs), ADA, ETA, INF, rytuksymabie i abataceptie (po inhibitorze TNF-<math>\alpha</math>).</p>
<b>SMC 2017</b>	RZS umiarkowany do ciężkiego u pacjentów, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mają nietolerancję na $\geq 1$ csDMARDs	<p>BAR zaakceptowano do ograniczonego stosowania w obrębie szkockiego NHS do pacjentów z ciężką chorobą (DAS28 <math>&gt;5,1</math>), którzy nie odpowiedzieli na intensywną terapię skojarzoną csDMARDs. W przypadku ciężkiej choroby niewłaściwie kontrolowanej antagonistami TNF może być stosowany u osób niekwalifikujących się do otrzymania rytuksymabu.</p> <p>BAR w porównaniu z placebo i z antagonistą TNF istotnie poprawiał objawy RZS u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na csDMARDs i w porównaniu z placebo u tych, z niewłaściwą odpowiedzią na antagonistę TNF.</p> <p>Niniejsza rekomendacja uwzględnia korzyść z PAS, który poprawia kosztową efektywność BAR. Rekomendacja zależy od stałej dostępności PAS w obrębie szkockiego NHS bądź ceny na liście leków refundowanych, równoważnej lub niższej.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2017	RZS umiarkowany do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mają nietolerancję na $\geq 1$ csDMARDs	BAR rekomendowano do finansowania ze środków publicznych po poufnych negocjacjach cenowych. Nie podano uzasadnienia dla ww. decyzji.
HAS 2017	RZS umiarkowany do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mają nietolerancję na $\geq 1$ csDMARDs	BAR rekomendowano do włączenia na listę leków refundowanych dostępnych w aptekach i szpitalnictwie w ocenianym wskazaniu. Jego wyższość wykazano w skojarzeniu z MTX w porównaniu do ADA z MTX w II linii leczenia (po niepowodzeniu MTX). ADA nie był porównywany do dostępnych alternatyw w III linii leczenia (w tym TOC, abataceptu, rituksymabu). Istnieją obawy odnośnie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leku, w szczególności w związku z ryzykiem infekcji oraz ryzykiem sercowo-naczyniowym i kancerogennym. Aktualna korzyść kliniczna produktu Olumiant jest istotna. Nie dostarcza on jakiegokolwiek dodanej wartości klinicznej (CAV: V) w leczeniu pacjentów z analizowanym wskazaniem. Ponowną ocenę wyznaczono za 3 lata.
BG 2017, G-BA 2017, IQWiG 2017	RZS umiarkowany do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mają nietolerancję na $\geq 1$ csDMARDs	BAR wpisano na listę leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym-ciężkim RZS, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerowali $\geq 1$ csDMARDs. G-BA uznała, że nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania BAR w porównaniu do komparatorów w ocenianych wskazaniach. IQWiG uznał, że dostępne dowody naukowe dają wskazówkę o mniejszej korzyści ze stosowania BAR w porównaniu z ADA w populacji pacjentów z umiarkowanym-ciężkim RZS, którzy mieli niewłaściwą odpowiedź na wcześniejsze leczenie 1 csDMARDs (w tym MTX) i ze słabymi czynnikami prognostycznymi (obecność przeciwciał, wysoka aktywność choroby, wczesna erozja stawów). Pozytywne efekty (nieciężkie/niepoważne objawy/późne komplikacje u mężczyzn i pacjentów <65 r.ż.) nie przewyższyły negatywnych (ciężkie/poważne działania niepożądane). Nie udowodniono także dodatkowej korzyści ze stosowania BAR u pacjentów z nieodpowiednią odpowiedzią na kilka csDMARDs (w tym MTX).
PBAC 2017	RZS ciężki	Firma nie zaktualizowała wniosku pod względem sugerowanych przez PBAC kwestii (m.in. ustalenia równoważnych dawek porównywanych leków). Wpisanie na listę leków refundowanych, na podstawie analizy minimalizacji kosztów, nie powinno powodować żadnych dodatkowych konsekwencji netto, ponieważ BAR mógłby zastąpić każdy refundowany lek biologiczny. Odroczono wydanie rekomendacji do czasu uzyskania oceny australijskiego organu rejestracyjnego (TGA) dotyczącej bezpieczeństwa BAR, szczególnie w kontekście ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W 2017 r. walijski AWMSG poinformowało o odstępianiu od oceny produktu Olumiant w monoterapii lub skojarzeniu z MTX w leczeniu pacjentów z umiarkowanym-ciężkim RZS, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub nie tolerowali  $\geq 1$  csDMARDs, z powodu oceny NICE [AWMSG 2017].

Niniejsza technologia lekowa znajduje się aktualnie w ocenie kanadyjskiego CADTH [CADTH 2017].

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja indywidualna – po niepowodzeniu terapii cDMARD (konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (cDMARD, ang. <i>conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> ))	Nie
Belgia	brak dostępności	n/d	n/d
Bułgaria	brak dostępności	n/d	n/d
Chorwacja	brak dostępności	n/d	n/d
Cypr	brak dostępności	n/d	n/d
Czechy	brak dostępności	n/d	n/d
Dania	100%	Po niepowodzeniu terapii cDMARD (konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (cDMARD, ang. <i>conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> ))	Nie
Estonia	brak dostępności	n/d	n/d
Finlandia	0%	brak	Nie
Francja	brak dostępności	n/d	n/d
Grecja	brak dostępności	n/d	n/d
Hiszpania	brak dostępności	n/d	n/d
Holandia	100%	Po niepowodzeniu terapii cDMARD (konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (cDMARD, ang. <i>conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> ))	Nie
Irlandia	brak dostępności	n/d	n/d
Islandia	brak dostępności	n/d	n/d
Liechtenstein	brak dostępności	n/d	n/d
Litwa	brak dostępności	n/d	n/d
Luksemburg	brak dostępności	n/d	n/d
Łotwa	brak dostępności	n/d	n/d
Malta	brak dostępności	n/d	n/d
Niemcy	100%	Po niepowodzeniu terapii cDMARD (konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (cDMARD, ang. <i>conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> ))	Nie
Norwegia	100%	Po niepowodzeniu terapii cDMARD (konwencjonalnym lekiem modyfikującymi przebieg choroby (cDMARD, ang. <i>conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> ))	Nie
Portugalia	brak dostępności	n/d	n/d
Rumunia	brak dostępności	n/d	n/d
Słowacja	brak dostępności	n/d	n/d
Słowenia	100%	Po niepowodzeniu terapii jednym lekiem bDMARD (biologicznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (bDMARD, ang. <i>biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> ))	Nie
Szwajcaria	brak dostępności	n/d	n/d

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	100%	Po niepowodzeniu terapii cDMARD (konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (cDMARD, ang. <i>conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> ))	Nie
Węgry	brak dostępności	n/d	n/d
Wielka Brytania	100%	Po niepowodzeniu terapii dwoma lekami cDMARD (konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARD, ang. <i>conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> )), w leczeniu RZS o ciężkim nasileniu	Tak
Włochy	brak dostępności	n/d	n/d

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Olumiant jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W wszystkich krajach finansowanie leku Olumiant jest ograniczone do chorych po niepowodzeniu terapii dwoma lekami cDMARD (dodatkowo w Wielkiej Brytanii refundacja obejmuje jedynie pacjentów z RZS o ciężkim nasileniu). W Wielkiej Brytanii stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.

Wnioskodawca zaproponował RSS oraz finasowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

RZS to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. W Polsce dotyka 0,9% osób, w tym częściej kobiet niż mężczyzn, w 4-5. dekadzie życia. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (7 lat krócej niż w populacji ogólnej, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych). Choroba zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej i depresji.

### Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu aktualnie finansowane są ze środków publicznych w ramach programu B.33: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab (ADA, CER, ETA w przypadku przeciwwskazań do MTX mogą być podawane w skojarzeniu z SSZ lub LEF) oraz tocilizumab (w przypadku przeciwwskazań do MTX – w skojarzeniu z SSZ lub LEF).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy dla leku Olumiant było porównanie pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Jednym z istotnych ograniczeń analizy jest fakt, że dostępne w analizie klinicznej wnioskodawcy dane dotyczą szerszej populacji chorych niż jedna z wnioskowanych podgrup pacjentów. Jak wskazał wnioskodawca, badanie RA-BEAM dotyczy chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs oraz pacjentów z umiarkowaną-dużą aktywnością choroby. Nie odnaleziono doniesień naukowych odnoszących się do skuteczności praktycznej oraz długookresowego bezpieczeństwa ocenianej technologii. Ponadto, w ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności BAR dla drugiej wnioskowanej podgrupy chorych, tj.: z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

W ocenie remisji choroby (w skalach SDAI, DAS28-CRP, DAS28-OB i CDAI w każdym z analizowanych punktów końcowych) nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy BAR+MTX a ADA+MTX. Różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii dotyczyły jedynie niskiej aktywności choroby wyrażonej w SDAI, DAS28-CRP oraz CDAI w 12 i 52 tyg. Dla tych punktów końcowych (niskiej aktywności choroby) w 24 tyg. oraz dla DAS28-OB w każdym punkcie czasowym obserwacji nie wykazano tych różnic. Zarówno wyniki dotyczące remisji jak i niskiej aktywności choroby w obu analizowanych grupach (BAR+MTX i ADA+MTX) charakteryzowały się tendencją wzrostową wraz z czasem obserwacji. Ponadto, w ocenie poprawy jakości życia (HAQ-DI) wyniki istotne statystycznie na korzyść BAR+MTX dotyczyły poprawy jedynie w 24 tyg. – o  $\geq 0,22$  i o  $\geq 0,30$  pkt oraz w 52 tyg. – o  $\geq 0,30$  pkt. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie dla obu zmian punktowych w 12 tyg. oraz dla zmiany o  $\geq 0,30$  pkt dla 52 tyg. obserwacji.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu RA-BEAM odnotowano 2 zgony w grupie BAR+MTX i 1 w grupie ADA+MTX (różnica nieistotna statystycznie). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie BAR+MTX niż w grupie ADA+MTX. Natomiast, zdarzenia niepożądane ogółem dotyczyły większej ilości pacjentów w grupie BAR+MTX niż ADA+MTX (o 3% w 24 tyg. i o 2% w 52 tyg.; różnica nieistotna statystycznie). Istotnie statystycznie częściej w grupie BAR+MTX niż w grupie ADA+MTX występowały zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie BAR+MTX należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (1,0% - 2,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (0,6 - 1,0%) zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (0,6 - 0,8%), zaburzenia serca (0,6 - 0,8%), układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (0,4 - 0,8%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (0,4 - 0,8%). Natomiast, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie BAR+MTX były zakażenia (36% - 48%). W ocenie poszczególnych zaburzeń w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi terapiami, natomiast w ocenie zaburzeń w ramach zdarzeń niepożądanych wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść BAR+MTX i dotyczyły: niedokrwistości, grypy, hipercholesterolemii oraz podwyższonej aktywności kinazy fosfokreatynowej. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w grupie BAR+MTX dotyczyły najczęściej: podwyższonego stężenia cholesterolu LDL



(46,4-51,3%), podwyższonej aktywności izoenzymu kinazy fosfokreatynowej (38,4-47,7%), obniżonego stężenia hemoglobiny (32,4-36,8%), podwyższonej aktywności ALAT (27,4-33,3%). Powyższe zdarzenia mają odzwierciedlenie w ChPL ocenianego produktu leczniczego.

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

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawca nie odniósł się w żaden sposób do populacji pacjentów z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań dla powyższych populacji chorych.

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania BAR w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią RZS po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej, w dożywotnym horyzoncie czasowym (45 lat). Jako komparator uwzględniono ADA.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu do komparatora była opłacalna z jak i bez uwzględnienia RSS. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] około 83 tys. zł/QALY bez RSS z obu perspektyw.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości żaden z wariantów nie powodował zmiany wnioskowania. Oszacowane w ramach wieloczynnikowej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii wnioskowanej przy obecnej wielkości progu opłacalności (134 514 zł/QALY) wynosi z perspektywy płatnika publicznego [redacted] oraz ok. 75% w wariancie bez RSS.

Najpoważniejsze ograniczenia AE wnioskodawcy to: brak danych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku oraz brak danych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianych interwencji w dłuższych horyzontach czasowych. Brakujące dane były modelowane. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego (brak dyskontynuacji terapii po 3 miesiącach, brak możliwości kontynuacji terapii innym lekiem biologicznym po niepowodzeniu/wystąpieniu działań niepożądanych pierwszego leku biologicznego). Ponadto w wariancie podstawowym AE nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ani związanych z nimi dekrementów jakości życia.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w związku z refundacją produktu Olumiant (baricytynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego dotyczącego RZS. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Według wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej spowoduje w wariancie prawdopodobnym wzrost wydatków płatnika publicznego wynoszący ok. 0,68 mln (z RSS: [redacted]) i 1,99 mln (z RSS: [redacted]) zł odpowiednio w I i II roku analizy.

Na niepewności ww. oszacowań wpływa głównie nieznan stopień przejmowania rynku aktualnie stosowanych leków biologicznych przez BAR. Parametr ten testowano w analizie wrażliwości i powodował on wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu z analizą podstawową o 50-60% w horyzoncie czasowym analizy.

Warto zaznaczyć, że wnioskodawca we wniosku refundacyjnym zadeklarował dostawy niewystarczającej ilości opakowań wnioskowanego leku względem oszacowań AWB.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W części dotyczącej badań wykonywanych przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów, tak by możliwe byłoby uzyskanie rzeczywistych danych dotyczących tego istotnego klinicznie punktu końcowego z polskiej praktyki klinicznej.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, zaproponowali zmianę dotyczącą długości leczenia BAR w programie. Jeden z nich wskazał, że czas ten nie powinien być ograniczony, a drugi, że powinien on wynosić 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi (remisji lub niskiej aktywności choroby).

Warto zastanowić się nad umiejscowieniem ocenianej terapii w ramach programu lekowego. Proponowany program pozwala na jego zastosowanie tylko w I linii leczenia biologicznego, natomiast wytyczne europejskie (na podstawie tylko opinii ekspertów) sugerują, że leczenie powinno się rozpocząć od leku biologicznego bardziej niż celowanego (np. BAR).

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

W odnalezionych 5 rekomendacjach zalecano finansowanie ze środków publicznych leku Olumiant w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim RZS lub umiarkowanym-ciężkim RZS, po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARDs.

W rekomendacjach podkreślono skuteczność ocenianego leku, ale zwracano także uwagę na obawy związane z jego długoterminowym bezpieczeństwem. W 2 z nich refundację ograniczono do konkretnej grupy pacjentów (z ciężką postacią choroby lub pacjentów z ciężką postacią choroby po niepowodzeniu csDMARDs) oraz uzależniono od wprowadzenia RSS lub obniżenia jego ceny. Ponadto toczą się dwa procesy wydania rekomendacji dla ocenianego leku w Kanadzie i Australii.

**Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## 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 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej, pomimo wykazania w analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy istotnych statystycznie (IS) różnic na niekorzyść ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora nie uwzględniono ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz nie przedstawiono żadnego racjonalnego uzasadnienia dla takiego postępowania. Agencja wskazuje, iż w ramach analizy podstawowej wnioskodawca powinien uwzględnić IS różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii. Przetestowany w ramach analizy wrażliwości wariant uwzględniał jedynie 2 (zapalenie tkanki łącznej oraz zakażenie wirusem zerpesz hoster) spośród wielu raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych, dla których wykazano numeryczną różnicę (nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia serca, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach). Prosimy także o przedstawienie szczegółowych informacji dotyczących obliczenia rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych, zastosowanego w analizie ekonomicznej.</p>	NIE	<p>W ramach podstawowego wariantu analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztów ani dekrementów jakości życia związanych z zdarzeniami niepożądanymi.</p>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna:

Przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dane dotyczą szerszej populacji chorych niż wnioskowana. Badanie RA-BEAM dotyczy chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs oraz pacjentów z umiarkowaną-wysoką aktywnością choroby. W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności BAR w grupie chorych z RZS z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), z RZS z wtórną amyloidozą, z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń.

Analiza ekonomiczna:

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów. Nie uwzględniono alternatywnych wartości skuteczności klinicznej – odpowiedzi na leczenie mierzonej w skali SDAI (wyniki dostępne w badaniu RA-BEAM).

Analiza wpływu na budżet: brak

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Chatzidionysiu 2017	Chatzidionysiu K, et al., Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of The EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis, <i>Ann Rheum Dis</i> 2017, 76: 1102-1107.
Lee 2017	Lee YH, Bae SC, Comparative efficacy and safety of baricitinib 2 mg and 4 mg in patients with active rheumatoid arthritis, <i>Z Rheumatol</i> , 2017
NCT01885078 (clinicaltrials.gov)	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA-BEYOND), <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01885078">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01885078</a> (dostęp: 10.05.2018)
Smolen 2017	Smolen JS., et al., Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with baricitinib, <i>Scientific Abstracts</i> , 2017, 515-516: FRI0096.
Taylor 2017	Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al., Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis, <i>N Engl J Med</i> 2017, 376: 652-662

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACR 2015	Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr., 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 Jan;68(1):1-26.
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, baricitinib (Olumiant), reference No. 953, Appraisal information, 03/02/2017 <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/953">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/953</a>
BG 2017	Bundesministerium für Gesundheit Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Baricitinib, Vom 21. September 2017
CADTH 2017	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Baricitinib, January 30, 2017 <a href="https://www.cadth.ca/baricitinib">https://www.cadth.ca/baricitinib</a>
CRA 2012	Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S. i in., Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs, <i>J Rheumatol</i> 2012, 39: 1559-1582
EULAR 2016	Smolen JS, Landewé R, B Jlsma J., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Jun;76(6):960-977
FSR 2014	Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A. i in., Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis, <i>Joint Bone Spine</i> 2014, 81: 287-297
G-BA 2017	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Baricitinib, <i>BAnz AT 13.11.2017 B2</i> , 21. September 2017
HAS 2017	Haute Autorite de Sante, Brief Summary of the Transparency Committee Opinion, OLUMIANT (baricitinib), anti-JAK 1 and 2, June 2017 <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/olumiant_summary_ct16116.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/olumiant_summary_ct16116.pdf</a> Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis baricitinib, 2 mg, 4 mg, 21 juin 2017 <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%20CT16116.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%20CT16116.pdf</a>
IQWIG 2017	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Reports – Commission No. A17-14, Baricitinib (rheumatoid arthritis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V
NCPE 2017	National Centre for Pharmacoeconomics, baricitinib (Olumiant) <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/baricitinib-olumiant/">http://www.ncpe.ie/drugs/baricitinib-olumiant/</a>
NICE 2015	114. NICE, Rheumatoid arthritis in adults: management; Clinical guideline cg79, Published: 25 February 2009 (last update: December 2015)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Baricitin b for moderate to severe rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance Published: 9 August 2017 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/resources/baricitin-b-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82604908915909">https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/resources/baricitin-b-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82604908915909</a>
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Baricitin b tablet 2 mg, tablet 4 mg, Olumiant, Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/baricitinib-psd-july-2017.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/baricitinib-psd-july-2017.pdf</a> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Baricitin b tablet 2 mg, tablet 4 mg, Olumiant, Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/baricitinib-psd-november-2017.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/baricitinib-psd-november-2017.pdf</a>
RASG/PSR 2016	Duarte C, Sousa-Neves J, Águeda A., Portuguese Recommendations for the use of biological therapies in patients with rheumatoid arthritis- 2016 update, <i>Acta Reumatol Port.</i> 2017 Jun 1;42(2)(Apr-Jun):112-126.

SMC 2017 Scottish Medicines Consortium, Advice: baricitinib 2mg and 4mg film-coated tablet (Olumiant®) SMC No 1265/17 [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricitinib\\_olumiant\\_final\\_august\\_2017\\_amended\\_030916\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricitinib_olumiant_final_august_2017_amended_030916_for_website.pdf)

### Pozostałe publikacje

- Bartels 2009 Bartels C., Bell C., Rosenthal A i in., Decline in Rheumatoid Vasculitis Prevalence among US Veterans: A retrospective cross-sectional study, *Arthritis Rheum.* 2009, 60 (9): 2553-2557
- Carlson 2015 Carlson J, Ogale S, Dejonckheere F i in., Economic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Compared to Adalimumab Monotherapy in the Treatment of Severe Active Rheumatoid Arthritis. *Value in Health*, 173-179. 2015
- Castaneda 2016 Castaneda S., Blanco R., Gonzalez-Gay A., Adult-onset Still's disease: Advances in the Treatment, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016, 30 (2), 222-238
- ChPL Olumiant Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant
- CHMP lipiec 2017 (maj) European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes of the meeting on 15-18 May 2017, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2017/07/WC500232236.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/07/WC500232236.pdf) (dostęp: 10.05.2018)
- CHMP lipiec 2017 (czerwiec) European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes of the meeting on 19-22 June 2017, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2017/08/WC500232800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/08/WC500232800.pdf) (dostęp: 10.05.2018)
- DGL I-XII.2017 r. Aktualności Centrali NFZ, Komunikat DGL, 23-03-2018, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2017) <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7124.html>
- EMA raport oceniający 2016 European Medicines Agency, Assessment report, Olumiant, International non-proprietary name: baricitinib, Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000, 2016, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004085/WC500223725.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf) (dostęp: 10.05.2018)
- Gajewski 2017 Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika 2017.*, Filipowicz-Sosnowska A., Choroby układowe tkanki łącznej. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2017, str. 1958-1973
- Hernandez 2012 Hernandez AM, Wailoo AJ, Ara R. Tails from the peak district: adjusted limited dependent variable mixture models of EQ-5D questionnaire health state utility values. *Value Health* 2012 May;15(3):550-61
- Jura-Półtorak 2011 Jura-Półtorak A, Olczyk K, Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego
- Kuroda 2017 Kuroda T., Wada Y., Nakano M., Diagnosis and Treatment of AA Amyloidosis with Rheumatoid Arthritis: State of the Art, 2017, <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/44838.pdf> (data dostępu: 11.04.2018 r.)
- Malotki 2011 Malotki K, Barton P, Tsourapas A, i in. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15(14):1-278
- NICE 2016 National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed TA375 2016
- NICE TA466 Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance [TA466], NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/>
- Norton 2013 Norton S, Sacker A, Dixey J i in., Trajectories of functional limitation in early rheumatoid arthritis and their association with mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Nov;52(11):2016-24
- obwieszczenie MZ (26.02.2018 r.) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)
- NFZ 25/2018/DGL Zarządzenie nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 22/2018/DSOZ Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- PPZ 2016 Unia Europejska, Fundusze Europejskie, Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów, Program polityki zdrowotnej, okres realizacji: 2016-2020
- Symmons 2010 Symmons D (tłum. lek. Paweł Traczewski), Reumatoidalne zapalenie stawów: ocena aktywności choroby i wyników leczenia, *Medycyna po Dyplomie* 20/10/2011: 35-40.
- Puszczewicz 2012 Puszczewicz M (red.), *Wielka Interna: Reumatologia*, Medical Tribune Polska, 2012: 75-88.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [redacted], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [redacted], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [redacted], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [redacted], 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Olumiant (baricytynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  lekami modyfikującymi przebieg choroby, [redacted], Warszawa, 16 kwietnia 2018 r., Wersja 1.1
- Załącznik 6. Skale oceny choroby

**Tabela 41. Skale oceny choroby [Puszczewicz 2012, Szczeklik 2017, Jura-Półtorak 2011, Symmons 2010, APD wnioskodawcy]**

Skala	Obliczane na podstawie	Interpretacja wyniku
<b>DAS</b> (ang. <i>Disease Activity Score</i> ) <b>DAS28</b> [zakres: 0 – 9,4] (DAS28-CRP i DAS28-OB)	- badania 44 (DAS) lub 28 (DAS28) określonych stawów (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, - szybkości opadania krwinek (odczyn Biernackiego, OB) lub stężenia białka C-reaktywnego (CRP), - oceny ogólnego stanu zdrowia chorego na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS);	- remisja: DAS < 1,6 lub DAS28 < 2,6, - niska aktywność choroby: DAS < 2,4 i > 1,6 lub DAS28 $\leq$ 3,2, - umiarkowana aktywność: DAS > 2,4 i < 3,7 lub DAS28 > 3,2 i $\leq$ 5,1, - wysoka aktywność: DAS > 3,7 DAS28 > 5,1;
<b>SDAI</b> [zakres: 0,1 – 86] (ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> ) - uproszczony wskaźnik aktywności choroby	sumy: - liczby bolesnych stawów (z 28 ocenianych), - liczby obrzękniętych stawów (z 28 ocenianych), - oceny VAS dokonanej przez lekarza i chorego (0 – 10 pkt), - stężenia białka CRP;	- remisja: SDAI $\leq$ 3,3, - niska aktywność choroby: SDAI $\leq$ 11; - umiarkowana aktywność: SDAI > 11 i $\leq$ 26, - wysoka aktywność: SDAI > 26;
<b>CDAI</b> [zakres: 0,1 – 76] (ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> ) - kliniczny wskaźnik aktywności choroby; modyfikacja SDAI – nie uwzględnia wskaźnika laboratoryjnego	sumy: - liczby bolesnych stawów (z 28 ocenianych), - liczby obrzękniętych stawów (z 28 ocenianych), - oceny VAS dokonanej przez lekarza i chorego (0 – 10 pkt);	- remisja: CDAI $\leq$ 2,8 - niska aktywność choroby: CDAI $\leq$ 10; - umiarkowana aktywność: CDAI > 10 i $\leq$ 22, - wysoka aktywność: CDAI > 22;
<b>Kryteria ACR/EULAR</b> definiują remisję choroby i muszą być spełnione łącznie	- liczba bolesnych stawów $\leq$ 1, - liczba obrzękniętych stawów $\leq$ 1, - stężenie CRP (mg/dl) $\leq$ 1, - ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS (0-10) $\leq$ 1 lub wskaźnik SDAI $\leq$ 3,3;	Zalecane przez EULAR do oceny skuteczności leczenia w praktyce klinicznej – definiują remisję choroby.
<b>Skala mTSS</b> [zakres: 0 - 448] ocena zmian radiologicznych	Analizy obrazów RTG stóp i dłoni; dłoni w obrębie 16 i 15 obszarów odpowiednio pod względem występowania nadżerek i zwężeń szpar stawowych oraz stóp na podstawie analizy 6 obszarów. - wystąpienie nadżerek ocenia się w skali 0 – 5 pkt/staw (0 - brak, 5 - całkowite zajęcie powierzchni);	

Skala	Obliczane na podstawie	Interpretacja wyniku
	- zwężenie szpar ocenia się w skali 0 – 4 pkt/staw (0 - prawidłowa, 4 - całkowite zeszywnienie);	
<b>VAS</b> [zakres: 0 - 100] wizualna skala analogowa stosowana w ocenie natężenia bólu	Skala składa się z poziomej lub pionowej linii o wartościach od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 ból trudny do zniesienia.	W przypadku chorych na RZS za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 11 pkt. w 100 mm skali VAS.
<b>NRS</b> numeryczna skala stosowana w ocenie natężenia bólu	Najczęściej jest to skala o wartościach od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 - najgorszy.	Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie natężenia bólu o 2 punkty lub o 30%.
<b>HAQ i HAQ-DI</b> [25 możliwych wartości] kwestionariusz oceny jakości życia	HAQ ocenia ogólny stan zdrowia chorego, HAQ-DI - stopień niepełnosprawności. - 20 pytań pogrupowanych w 8 kategorii dotyczących radzenia sobie (pacjenta) z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy; - odpowiedzi w skali 0 – 3 pkt (0 – brak niepełnosprawności; 3 – całkowita niepełnosprawność).	Zgodnie z różnymi doniesieniami naukowymi za minimalną istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę o 0,10 lub 0,22 pkt..

\* </> - w zależności od źródła (Puszczewicz 2012, Szczekl k 2017)