

## Rekomendacja nr 52/2018

z dnia 25 maja 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN: 3837000170825,

w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Olumiant oparto w głównej mierze na jednym badaniu klinicznym: RA-BEAM - porównującym baricytynib (BAR) z adalimumabem (ADA), stosowanymi w terapii złożonej z metotreksatem (MTX).

Wyniki analizy skuteczności dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w przypadku populacji ogólnej badania w zakresie punktów końcowych dotyczących m.in.: niskiej aktywności choroby wyrażonej w SDAI, DAS28-CRP, CDAI po 12 i 52 tyg. oraz jakości życia, ocenianej według kwestionariusza HAQ-DI (istotną statystycznie poprawę o  $\geq 0,22$  pkt zaobserwowano po 24 tyg. i po 52 tyg.; istotną statystycznie poprawę o  $\geq 0,30$  pkt zaobserwowano po 24 tyg.). Natomiast nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR+MTX i ADA+MTX m.in. w odniesieniu do punktów końcowych: niska aktywność choroby (wynik w skali SDAI  $\leq 11$  pkt po 24 tyg., wynik w skali DAS28-CRP  $\leq 3,2$  pkt po 24 tyg.; wynik w skali CDAI  $\leq 10$  pkt po 24 tyg.; wynik w skali DAS28-OB  $\leq 3,2$  pkt po 12 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.); remisja choroby; jakość życia wg HAQ-DI (poprawa o  $\geq 0,22$  pkt po 12 tyg., poprawa o  $\geq 0,30$  po 12 tyg. i 52 tyg.).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu RA-BEAM odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX w punktach

końcowych: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem po 24 tyg. i 52 tyg.; zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania terapii po 24 tyg. i 52 tyg.; zdarzenia niepożądane: niedokrwistość po 24 tyg. i 52 tyg., grypa po 52 tyg., hipercholesterolemia po 24 tyg. i 52 tyg. oraz podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi po 24 tyg. okresie obserwacji. W trakcie badania RA-BEAM odnotowano 2 zgony w grupie BAR+MTX i 1 zgon w grupie ADA+MTX. Według autorów badania zgony nie były związane z ocenianymi interwencjami. Wyniki dotyczące zgonów nie osiągnęły istotności statystycznej. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych (dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych) wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej i odzwierciedlały zdarzenia niepożądane wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Olumiant. 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%).

Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów niż jedna z wnioskowanych podgrup pacjentów. Badania obejmują chorych z wysoką aktywnością RZS po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARDs (klasycznych systemowych leków modyfikujących przebieg choroby, ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs csDMARDs), a nie po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs, jak wskazano we wniosku. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności BAR dla drugiej wnioskowanej podgrupy – 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 analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, że badanie RA-BEAM dotyczy chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs oraz pacjentów z umiarkowaną-dużą aktywnością choroby. Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności praktycznej oraz długookresowego bezpieczeństwa ocenianej technologii dla populacji docelowej wniosku refundacyjnego. Ograniczeniem analizy klinicznej jest również brak porównania (pośredniego) z pozostałymi refundowanymi opcjami terapeutycznymi, stosowanymi w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce ADA jest opłacalne. Oszacowany ICUR dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX wyniósł z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS ██████████ zł/QALY (bez RSS 83 529,53 zł/QALY), natomiast z perspektywy wspólnej z RSS ██████████ zł/QALY (bez 83 009,65 zł/QALY). Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na niepewność związaną z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku oraz skuteczności klinicznej ocenianych interwencji w dłuższych horyzontach czasowych. Ponadto, analogicznie jak w analizie klinicznej, nie przeprowadzono innych porównań (z technologiami finansowanymi w programie, które w przypadku pozytywnej decyzji będą zastępowane przez baricytynib), co utrudnia pełną ocenę wnioskowanej technologii.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że objęcie refundacją preparatu Olumiant będzie wiązać się z perspektywy NFZ ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [ ] zł w I oraz o [ ] zł w II roku analizy z uwzględnieniem RSS. Natomiast bez zastosowania RSS wydatki NFZ rosną w kolejnych latach odpowiednio o 0,68 mln zł i 1,99 mln zł. Ograniczeniem powyższych oszacowań jest głównie niepewność związana z ze stopniem przejmowania rynku przez ocenianą terapię.

Odnalezione wytyczne kliniczne wśród opcji leczenia RZS zalecają stosowanie leków biologicznych, jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo stosowania klasycznych systemowych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs csDMARDs). Jednak tylko wytyczne European League Against Rheumatism (EULAR 2016) odnoszą się do celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs tsDMARDs) – obejmujących m.in. oceniany baricitynib, które zalecane są po niepowodzeniu 1 csDMARDs, przy obecności czynników złej prognozy. Zgodnie z zaleceniami EULAR 2016 powinno się rozważyć zastosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bDMARDs) lub wspomnianych tsDMARDs, ale w oparciu o opinie ekspertów proponuje się zacząć od bDMARDs, ze względu na dostępność długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków z tej grupy.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii u dorosłych pacjentów z RZS umiarkowanym do ciężkiego, w tym u pacjentów, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mają nietolerancję na  $\geq 1$  csDMARDs.

Eksperci kliniczni jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali, że obecnie są małe doświadczenia ze stosowaniem baricitynibu po skuteczności 1 lub więcej bLMPCh oraz stosowaniem bLMPCh po nieskuteczności baricitynibu. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku w innych postaciach RZS. Zdaniem ekspertów lek powinien być stosowany zgodnie z programem lekowym, ale konieczne jest określenie grupy pacjentów z wysokim ryzykiem działań niepożądanych. Zatem, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ze względu na niewielkie doświadczenie z lekiem w praktyce klinicznej, wskazane jest dokładne i systematyczne monitorowanie pacjentów pod kątem objawów niepożądanych.

Ponadto w ocenie Prezesa Agencji, z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowania populacji docelowej oraz co za tym idzie, możliwy większe obciążenie budżetu płatnika, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS i wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Olumiant (baricitynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN: 3837000170825.

Proponowana cena zbytu netto – [ ] PLN. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”. Proponowany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w ramach nowej grupy grupy limitowej. W analizach przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (7 lat krótsze życie niż w populacji ogólnej, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych). Choroba zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej i depresji. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Oceniane wskazanie obejmuje kod ICD-10: M05 – sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów oraz M06 – inne reumatoidalne zapalenie stawów.

Do innych postaci RZS należą: zespół Stilla u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Choroba Stilla to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów. Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń.

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. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9%, w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn.

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Stilla 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.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba 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)”, w latach 2016-2017 wynosiła ogółem 8 881, w tym leczonych adalimumabem – 2 147, etanerceptem – 2 175, infliksymabem – 266, rytuksymabem – 784, certolizumabem – 731, tocilizumabem i.v. – 2 134, tocilizumabem s.c. – 4 oraz golimumabem – 640.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród alternatywnych opcji leczenia RZS zalecają stosowanie leków biologicznych, jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo stosowania klasycznych systemowych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs csDMARDs). Wśród leków biologicznych rekomendacje wymieniają: inhibitory TNF- $\alpha$ , abatacept, tocilizumab, rytuksymab, tofacitynib.

Eksperti kliniczni wśród opcji terapeutycznych, stosowanych w terapii RZS o dużej aktywności, po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs/leków immunosupresyjnych wymieniają: etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32) w przedmiotowym wskazaniu 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)” refundowane są: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab (ADA, CER, ETA w przypadku przeciwwskazań do MTX mogą być podawane w skojarzeniu z sulfasalazyną (SSZ) lub leflunomidem (LEF) oraz tocilizumab (w przypadku przeciwwskazań do MTX – w skojarzeniu z SSZ lub LEF).

Wnioskodawca jako komparatory dla baricytynibu (stosowanym w skojarzeniu z MTX) w zdefiniowanej populacji docelowej, wskazał leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) finansowane w ramach programu lekowego B.33, podawane w skojarzeniu z MTX. Jednocześnie ostatecznie jako komparator dla ocenianej technologii wnioskodawca wskazał adalimumab. Powyższą decyzję wnioskodawcy uargumentowano brakiem badań bezpośrednio porównujących baricytynib z ww. lekami, finansowanymi w ramach programu lekowego B33. Wybór komparatora w opinii Agencji jest zgodny z wymaganiami minimalnymi. Aczkolwiek biorąc pod uwagę wytyczne HTA, wnioskodawca powinien porównać się z wszystkimi komparatorami, które mogą zostać zastąpione przez baricytynib, dokonując próby porównania pośredniego.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancja baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) – JAK1 i JAK2. Kinazy janusowe 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Olumiant jest zarejestrowany we wskazaniu:

- leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Olumiant może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

W rozważanym przypadku wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z zapisów programu lekowego B33 w zakresie kryteriów kwalifikacji.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu w połączeniu z metotreksatem (BAR+MTX) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o wysokiej aktywności u dorosłych chorych, u których odpowiedź na terapię co najmniej dwoma tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) jest

niewystraszająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia, w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem (ADA+MTX) oraz placebo (PLC). W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, oceniano wyłącznie wyniki dla grup BAR+MTX i ADA+MTX. Porównanie z placebo nie stanowiło przedmiotu analizy wnioskodawcy i w związku z tym nie przedstawiano wyników dla chorych z tej grupy.

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie kliniczne:

- RA-BEAM- randomizowane badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa BAR w porównaniu z ADA wraz z PLC u pacjentów w wieku:  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów ( $\geq 6$  bolesnych stawów z 66 badanych;  $\geq 6$  obrzękniętych stawów z 68 badanych, poziom białka CRP  $\geq 6$  mg/l). Typ hipotezy: BAR vs ADA: non-inferiority dla ACR20 i superiority dla DAS28-CRP; -BAR vs PLC: superiority. Okres obserwacji: I etap: 24 tyg.; II etap: 24 - 52 tyg.; III etap: przedłużona obserwacja chorych – 28 dni; Liczba pacjentów wynosiła 1305 osób (BAR: 487; ADA: 330; Grupa PLC: 488;

Badanie oceniono zgodnie z kryteriami Cochrane Collaboration w zakresie ryzyka wystąpienia błędów systematycznych badań. Ocena wskazuje na niskie ryzyko we wszystkich domenach: selekcji, wykonania, detekcji, utraty oraz raportowania.

Ponadto, na podstawie niepublikowanych danych, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania dla dwóch podgrup pacjentów: podgrupa po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs oraz podgrupa z wyjściowym wynikiem DAS28  $> 5,1$  pkt.

Dodatkowo do długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono badanie jednoramienne RA-BEYOND, dostępne wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych (Smolen 2017, Genovese 2017) oraz na stronie clinicaltrials.gov (NCT01885078). Do badania RA-BEYOND 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% pacjentów ogółem ( $n=104/N=693$ ). Informacje dotyczące badania RA-BEYOND są na bieżąco aktualizowane, ponieważ badanie posiada status niezakończony – planowane zakończenie: 2024 r. Jakość badania oceniono w analizie klinicznej wnioskodawcy wg skali NICE na 8/8 pkt. W abstrakcie konferencyjnym Genovese 2017 przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa pacjentów z umiarkowaną lub ciężko aktywnym RZS, w tym pacjentów leczonych BAR przez 5,5 roku (3492 pacjentów przez 6 637 pacjentolat).

W celu oceny skuteczności posłużono się skalami i wskaźnikami:

- Wskaźnik SDAI – uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. Simplified Disease Activity Index). Skala ta uwzględnia te same stawy, co w przypadku DAS28, ale uzyskanie wyniku nie wymaga użycia kalkulatora. Wartość SDAI oblicza się sumując (wyniki skali SDAI mieszczą się w przedziale od 0 do 86 pkt.): liczbę bolesnych stawów (0-28 pkt.), liczbę obrzękniętych stawów (0-28 pkt.), ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 pkt.), ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 pkt.), stężenie CRP (0,1-10 mg/dl) (0-10 pkt.). Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii:  $\leq 3,3$  pkt. – remisja;  $\leq 11$  pkt. – niska aktywność choroby;  $> 11$  i  $\leq 26$  pkt. – umiarkowana aktywność choroby;  $> 26$  pkt. – wysoka aktywność choroby. Za pomocą skali SDAI można również określić odpowiedź na leczenie: dobra odpowiedź – zmiana aktywności choroby o  $> 21$  pkt.; umiarkowana odpowiedź – zmiana o 10-21 pkt.; brak odpowiedzi – zmiana o  $\leq 9$  pkt.

- Wskaźnik DAS/DAS 28 – wskaźnik aktywności choroby (ang. Disease Activity Score). Aktualnie w praktyce klinicznej używana jest jej uproszczona odmiana, tj. skala DAS28. Wynik w skali DAS28 oblicza się za pomocą kalkulatora uwzględniającego: liczbę obrzękniętych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe); liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się jw. 28 stawów); wartość OB lub stężenie CRP; ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, na podstawie wzrokowej skali analogowej (VAS). Wyniki w skali DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 pkt. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt. Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane w skali DAS28: <2,6 pkt. – remisja; ≤3,2 pkt. – niska aktywność choroby; >3,2 ≤5,1 pkt. – umiarkowana aktywność choroby; >5,1 pkt. – wysoka aktywność choroby. Wyróżnia się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie wyrażone w skali DAS28: dobra odpowiedź – zmiana aktywności o ≥1,2 pkt. przy małej aktywności choroby; umiarkowana odpowiedź – zmiana o >0,6, a <1,2 pkt. i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 pkt. i aktywność duża lub umiarkowana; brak odpowiedzi – zmiana o <0,6 lub <1,2 pkt. i aktywność duża.
- Wskaźnik CDAI – kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. Clinical Disease Activity Index). Skala ta uwzględnia te same kryteria, co skala SDAI, z wyjątkiem oceny stężenia CRP. Wartość CDAI oblicza się sumując (wyniki skali CDAI mieszczą się w przedziale od 0 do 76 pkt.): liczbę bolesnych stawów (0-28 pkt.); liczbę obrzękniętych stawów (0-28 pkt.); ogólną ocenę aktywności choroby przez badającego według skali VAS (0-10 pkt.); ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego według skali VAS (0-10 pkt.). Aktywność choroby ocenia się na podstawie następujących kategorii: ≤2,8 pkt. – remisja; ≤10 pkt. – niska aktywność choroby; >10 i ≤22 pkt. – umiarkowana aktywność choroby; >22 pkt. – wysoka aktywność choroby.
- Skala ACR – Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20 (ang. American College of Rheumatology 20% improvement) oznaczającej 20-procentową poprawę w ocenie wskaźnika ACR. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego; ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza; natężenie bólu w ocenie chorego; stopień niesprawności; poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB). Poprawa kliniczna i remisja choroby jest również oceniana skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70%.
- Wskaźnik HAQ-DI – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire Disability Index). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chory udziela odpowiedzi w skali od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3). Zgodnie z niektórymi badaniami za minimalną istotną klinicznie zmianę należy uznać zmianę o 0,22 pkt., a według innych źródeł wartość ta wynosi 0,10 pkt.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowano następujące parametry:

- OR – (ang. odds ratio), iloraz szans;
- MD – (ang. mean difference), różnica średnich.

*Skuteczność kliniczna*

RA-BEAM

Populacja ogólna

W badaniu RA-BEAM odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX w punktach końcowych:

- niska aktywności choroby:
  - wynik w skali SDAI  $\leq 11$  pkt odnotowano
    - ✓ po 12 tyg. u 205 (42,1%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 115 (43,8%) otrzymujących ADA+MTX, szansa wyniku w skali SDAI  $\leq 11$  pkt była o 36% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, OR=1,36 [95%CI: 1,02; 1,81];
    - ✓ po 52 tyg. u 278 (57,1%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 163 (49,4%) otrzymujących ADA+MTX, szansa wyniku w skali SDAI  $\leq 11$  pkt była o 36% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, OR=1,36 [95%CI: 1,03; 1,80];
  - wynik w skali DAS28-CRP  $\leq 3,2$  pkt odnotowano
    - ✓ po 12 tyg. u 215 (43,9%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 116 (35,2%) otrzymujących ADA+MTX, szansa wyniku w skali DAS28-CRP  $\leq 3,2$  pkt była o 45% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, OR=1,45 [95%CI: 1,08; 1,93];
    - ✓ po 52 tyg. u 271 (55,6%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 159 (48,2%) otrzymujących ADA+MTX, szansa wyniku w skali DAS28-CRP  $\leq 3,2$  pkt była o 35% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, OR=1,35 [95%CI: 1,02; 1,79];
  - wynik w skali CDAI  $\leq 10$  pkt odnotowano
    - ✓ po 12 tyg. u 196 (40,2%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 108 (32,7%) otrzymujących ADA+MTX, szansa wyniku w skali CDAI  $\leq 10$  pkt była o 38% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, OR=1,38 [95%CI: 1,03; 1,86];
    - ✓ po 52 tyg. u 277 (56,9%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 163 (49,4%) otrzymujących ADA+MTX, szansa wyniku w skali CDAI  $\leq 10$  pkt była o 35% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, OR=1,35 [95%CI: 1,02; 1,79];
- jakość życia wg HAQ-DI
  - poprawę o  $\geq 0,22$  pkt zaobserwowano
    - ✓ po 24 tyg. u 353 (72,5%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 211 (63,9%) otrzymujących ADA+MTX, szansa poprawy jakości życia wg HAQ-DI o  $\geq 0,22$  pkt była o 49% wyższa w grupie BAR+MX vs ADA+MTX, OR=1,49 [95%CI: 1,10; 2,01];
    - ✓ po 52 tyg. u 329 (67,6%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 192 (58,2%) otrzymujących ADA+MTX, szansa poprawy jakości życia wg HAQ-DI o  $\geq 0,22$  pkt była o 50% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, OR=1,50 [95%CI: 1,12; 2,00];
  - poprawę o  $\geq 0,30$  pkt zaobserwowano po 24 tyg. u 325 (66,7%) pacjentów leczonych BAR+MTX vs 197 (59,7%) otrzymujących ADA+MTX, szansa poprawy jakości życia wg HAQ-DI o  $\geq 0,30$  pkt była o 36% wyższa w grupie BAR+MTX vs ADA+MTX, iloraz szans wynosił OR=1,36 [95%CI: 1,01; 1,81].
- zmiana aktywności choroby (względem wartości początkowych) – Odnotowano większe zmniejszenie aktywności choroby w grupie BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX mierzone skalą SDAI, DAS28-CRP, CDAI w 12, 24 i 52 tyg. oraz w skali DAS28-OB w 12 i 52 tyg.;
- odpowiedź na leczenie w skali ACR – Odpowiedź na leczenie w skali ACR (20, 50 i 70) uzyskało więcej pacjentów w grupie BAR+MTX niż w grupie ADA+MTX dla ACR20 w 12, 24 i 52 tyg., dla ACR50 w 12 i 52 tyg. oraz dla ACR70 w 12 i 24 tyg.;



- zmiana w jakości życia wg HAQ-DI (względem wartości początkowych) – Raportowano większą zmianę w jakości życia wg HAQ-DI (względem wartości początkowych) w 12, 24 i 52 tyg.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR+MTX i ADA+MTX w odniesieniu do punktów końcowych w populacji ogólnej badania:

- remisja choroby (wynik w skali SDAI < 3,3 pkt; wyniki w skali DAS28 < 2,6 pkt; wynik w skali CDAI ≤ 2,8 pkt po 12 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.);
- niska aktywność choroby (wynik w skali SDAI ≤ 11 pkt po 24 tyg., wynik w skali DAS28-CRP ≤ 3,2 pkt po 24 tyg.; wynik w skali CDAI ≤ 10 pkt po 24 tyg., wynik w skali DAS28-OB ≤ 3,2 pkt po 12 tyg., 24 tyg. i 52 tyg.);
- jakość życia wg HAQ-DI (poprawa o ≥ 0,22 pkt po 12 tyg., poprawa o ≥ 0,30 po 12 tyg. i 52 tyg.);
- zmiana aktywności choroby (względem wartości początkowych) mierzona w skali DAS28-OB w 24 tyg.;
- odpowiedź na leczenie w skali ACR dla ACR50 w 24 tyg. oraz dla ACR70 w 52 tyg.

Ponadto w badaniu oceniono m.in. zmianę poziomu wskaźników: białka C-reaktywnego CRP [mg/l] i odczynu Biernackiego OB [mm/godz.] względem wartości początkowych, których średnia zmiana była większa w grupie BAR+MTX w porównaniu z ADA+MTX w każdym z punktów czasowych. Przy czym istotnie statystycznie większą redukcję uzyskano w przypadku wskaźnika CRP, natomiast wyniki dla OB nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### Populacja po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs

[Redacted text block]

#### Populacja z wyjściowym wynikiem w skali DAS28>5,1

[Redacted text block]

### Smolen 2017

W wyniku długookresowej oceny skuteczności BAR (badanie RE-BEYOND – faza przedłużona badania RA-BEAM) odnotowano po 96 tyg. okresie obserwacji:

- utrzymanie niskiej aktywności choroby – wynik końcowy wg skali SDAI  $\leq 11$ :
  - u 73/104 (70,2%) pacjentów ogółem, w tym:
    - ✓ u 60/74 (81,1%) chorych z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM;
    - ✓ u 13/30 (43,3%) chorych bez odpowiedzi na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM;
- poprawę jakości życia mierzoną HAQ-DI  $\geq 0,22$  pkt:
  - u 80/104 (76,9%) pacjentów ogółem, w tym:
    - ✓ u 73/86 (84,9%) chorych z odpowiedzią na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM;
    - ✓ u 7/18 (38,9%) chorych bez odpowiedzi na leczenie w 52 tyg. badania RA-BEAM.

Podsumowując, w 96 tyg. 70% pacjentów utrzymywało niską aktywność choroby wg skali SDAI, natomiast poprawa w ocenie niepełnosprawności wg skali 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: z 71% do 70% dla SDAI i z 83% do 77% dla HAQ-DI. W badaniu RA-BEYOND lepsze wyniki uzyskiwali pacjenci, którzy w 52 tyg. badania RA-BEAM odpowiadali na terapię.

### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej interwencji.

### *Bezpieczeństwo*

## RA-BEAM

W trakcie badania RA-BEAM odnotowano 2 zgony w grupie BAR+MTX i 1 zgon w grupie ADA+MTX. Według autorów badania zgony nie były związane z ocenianymi interwencjami. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu RA-BEAM odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść BAR w porównaniu z ADA w punktach końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem:
  - po 24 tyg. wystąpiły u 23 (4,7%) pacjentów w grupie BAR vs 6 (1,8%) w grupie ADA – szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była ok. 2,7 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=2,68 [95%CI: 1,08; 6,65];
  - po 52 tyg. wystąpiły u 38 (7,8%) pacjentów w grupie BAR vs 13 (3,9%) w grupie ADA – szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była ok. 2,1 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=2,01 [95%CI: 1,08; 3,94];
- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania terapii:
  - po 24 tyg. wystąpiły u 24 (4,9%) pacjentów w grupie BAR vs 7 (2,1%) w grupie ADA – szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania terapii była ok. 2,4 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=2,39 [95%CI: 1,02; 5,62];
  - po 52 tyg. wystąpiły u 36 (7,4%) pacjentów w grupie BAR vs 13 (3,9%) w grupie ADA – szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania terapii była 1,95 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=1,95 [95%CI: 1,02; 3,73];
- zdarzenia niepożądane:
  - niedokrwistość:
    - ✓ po 24 tyg. wystąpiła u 18 (3,7%) pacjentów w grupie BAR vs 4 (1,2%) w grupie ADA – szansa wystąpienia niedokrwistości była ok. 3,1 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=3,13 [95%CI: 1,05; 9,33];
    - ✓ po 52 tyg. wystąpiła u 19 (3,9%) pacjentów w grupie BAR vs 4 (1,2%) w grupie ADA – szansa wystąpienia niedokrwistości była ok. 3,3 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=3,31 [95%CI: 1,12; 9,82];
  - grypa:
    - ✓ po 52 tyg. wystąpiła u 22 (4,5%) pacjentów w grupie BAR vs 6 (1,8%) w grupie ADA – szansa wystąpienia grypy była 2,55 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=2,55 [95%CI: 1,02; 6,37];
  - hipercholesterolemia:
    - ✓ po 24 tyg. wystąpiła u 15 (3,1%) pacjentów w grupie BAR vs 2 (0,6%) w grupie ADA – szansa wystąpienia hipercholesterolemii była ok. 5,2 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=5,21 [95%CI: 1,18; 22,94];
    - ✓ po 52 tyg. wystąpiła u 19 (3,9%) pacjentów w grupie BAR vs 4 (1,2%) w grupie ADA – szansa wystąpienia niedokrwistości była ok. 3,3 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=3,31 [95%CI: 1,12; 9,82];
  - podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi:
    - ✓ po 24 tyg. wystąpiła u 13 (2,7%) pacjentów w grupie BAR vs 2 (0,6%) w grupie ADA – szansa wystąpienia podwyższonej aktywności izoenzymu kinazy

fosfokreatynowej we krwi była 4,5 razy większa w grupie BAR vs ADA; OR=4,50 [95%CI: 1,01; 20,06];

W badaniu RA-BEAM nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa BAR w porównaniu z ADA w następujących punktach końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania terapii;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (po 24 tyg. i 52 tyg. okresie obserwacji): zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego, utajone zakażenia (zaburzenia immunologiczne), śródmiąższowa choroba płuc (zaburzenia immunologiczne), zaburzenia psychiczne, zaburzenia w obrębie oka, zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu rozrodczego i piersi, astenia, nietolerancja leków, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, procedury medyczne i chirurgiczne (alloplastyka stawu kolanowego);
- zdarzenia niepożądane (po 24 tyg. i 52 tyg. okresie obserwacji): zakażenia i zarażenia pasożytnicze (tj. zakażenia ogółem, zapalenie oskrzeli), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (tj. zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa – po 24 tyg. okresie obserwacji, zapalenie gardła), zaburzenia nerek i dróg moczowych (tj. zakażenie dróg moczowych), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (tj. podwyższona aktywność izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi – po 52 tyg. okresie obserwacji).

#### Genovese 2017

W wyniku oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie długookresowych badań dla BAR opublikowanych w abstrakcie konferencyjnym Genovese 2017 odnotowano:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania terapii – 393 (5,8% na 100 pacjentolat);
- zgony – 22 (0,33% na 100 pacjentolat);
- nowotwory z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów skóry – 52 (0,8% na 100 pacjentolat);
- nieczerniakowe nowotwory skóry – 24 (0,4% pacjentolat);
- chłoniaki – 6 (0,09% na 100 pacjentolat);
- ciężkie zakażenia – 194 (2,9% na 100 pacjentolat);
- półpasiec (Herpes zoster) – 212 (3,2% na 100 pacjentolat);
- gruźlica (Tuberculosis) – 10 (0,15% na 100 pacjentolat);
- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe – 31 (0,5% na 100 pacjentolat);
- perforacje układu pokarmowego – 3 (0,05% na 100 pacjentolat).

Autorzy publikacji wskazali we wnioskach, że baricytynib utrzymywał profil bezpieczeństwa, podobny do tego wcześniej opisanego i akceptowalnego w kontekście wykazanej skuteczności.

#### Dodatkowe informacje

Zgodnie z ChPL 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 Olumiant 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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono następujące dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania baricytynibu:

- W dokumencie EMA z 2017 r. podkreślono, że stosowanie baricytynibu u chorych na RZS może być związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna);
- Ponadto zgodnie z informacjami z bazy ADRReports zgłoszono 2 zdarzenia związane z zaburzeniami serca (dusznicza bolesna, arytmia) oraz 2 zdarzenia związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi (zapalenie płuc, niezżyt żołądkowo-jelitowy).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak jest badań dla populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym obejmuje dwie grupy pacjentów: chorych z wysoką aktywnością RZS oraz chorych z innymi postaciami RZS, niezależnie od stopnia zaawansowania tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs. W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono badania, które obejmują szerszą populację niż jedna z wnioskowanych podgrup. Badanie RA-BEAM dotyczyło chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs oraz pacjentów z umiarkowaną-wysoką aktywnością choroby. Wyodrębnione w analizie klinicznej wnioskodawcy, na podstawie materiałów niepublikowanych, podgrupy pacjentów (podgrupa po niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs oraz podgrupa z wyjściowym wynikiem DAS28  $> 5,1$  pkt) również nie odpowiadają w pełni populacji wnioskowanej. Należy również zaznaczyć, że w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących drugiej z wnioskowanych podgrup pacjentów – chorych z innymi postaciami RZS;
- brak oceny punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów;
- przedstawienie porównania bezpośredniego tylko jednym z wybranych komparatorów (ADA). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BAR z pozostałymi alternatywnymi technologiami medycznymi (CER, ETA, GOL, INF, TOC). Nie podjęto próby wykonania porównań pośrednich względem ww. opcji terapeutycznych;
- brak wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności praktycznej oraz długookresowego bezpieczeństwa ocenianej technologii. Wyniki dla długookresowej

skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z abstraktów konferencyjnych i część z nich jest trudna do zweryfikowania.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme) zaproponowano następujące rozwiązanie:



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).*

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii 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, przeprowadzono z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskowany produkt leczniczy baricytynib (BAR) porównano z adalimumabem (ADA). BAR i ADA stosowano w skojarzeniu z metotreksatem (MTX). W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków podawanych w I linii leczenia; koszty przepisania i podania leków; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia paliatywnego po zakończeniu aktywnego leczenia.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie BAR+MTX w miejsce ADA+MTX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio ICUR) dla porównania BAR+MTX vs ADA+MTX wyniósł:

- z perspektywy NFZ
  - [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS;
  - 83 529,53 zł/QALY bez uwzględnienia RSS;
- z perspektywy wspólnej
  - [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS;

- 83 009,65 zł/QALY bez uwzględnienia RSS.

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;
- [REDAKTOWANE] zł z RSS.

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

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową i wielokierunkową.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości najniższy ICUR otrzymano podczas testowania założeń dotyczących modelowania zmian jakości życia pacjentów – spadek wartości ICUR z perspektywy NFZ i wspólnej o [REDAKTOWANE] z RSS i o 33% bez RSS. Najwyższy ICUR otrzymano podczas testowania założenia z 10 letnim horyzontem czasowym – wzrost wartości ICUR z perspektywy NFZ i wspólnej [REDAKTOWANE] z RSS i 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.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii wnioskowanej przy obecnej wielkości progu opłacalności wynosi z perspektywy płatnika publicznego ok. [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS oraz ok. 75% w wariancie bez RSS.

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Do ograniczeń analizy ekonomicznej należą następujące aspekty:

- nie odnaleziono danych klinicznych odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego programu lekowego. W modelowaniu wykorzystano najbardziej zbliżone dostępne dane. W ramach analizy ekonomicznej 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;
- jako komparator przyjęto jeden z finansowanych aktualnie w programie B.33 leków biologicznych – ADA. Powyższe założenie spełnia wymagania przedstawione w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych, jednak zgodnie z wytycznymi HTA powinno zostać przedstawione porównanie ze wszystkimi technologiami, które wnioskowany lek może zastąpić;
- 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:
  - 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).

- W analizie wrażliwości uwzględniono tylko niektóre z punktów końcowych, dla których w bezpieczeństwie wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść ocenianego leku w porównaniu do komparatora.
- W wariacie podstawowym analizy ekonomicznej 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.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)**

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

W związku z odnalezieniem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na RZS o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię  $\geq 2$  csDMARDs przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. 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. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 95 (wariant minimalny 76 – wariant maksymalny 114) pacjentów w I i 158 (wariant minimalny 126 – wariant maksymalny 190) II roku analizy, na podstawie liczby osób kwalifikujących się do leczenia biologicznego RZS (dane wg Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (XII.2015-I.2018 r.), które



opublikowano na stronie NFZ). Założono, że BAR będzie proporcjonalnie przejmował rynek komparatorów, w analizie podstawowej o 10% i 15% odpowiednio w I i II roku refundacji (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.)

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze wzrostem kosztów w przypadku:

- uwzględnienia RSS
  - o ██████████ zł w I roku refundacji;
  - o ██████████ zł w II roku refundacji;
- nieuwzględnienia RSS:
  - o 678,99 tys. zł w I roku refundacji;
  - o 1,99 mln zł w II roku refundacji.

W analizie wrażliwości oszacowano wariant minimalny i maksymalny oraz testowano inne parametry. W rzeczywistości wariant minimalny i maksymalny wyznaczony na podstawie +-20% liczby pacjentów z populacji docelowej nie odzwierciedlał wariantów, które w największym i najmniejszym stopniu wpływały na wydatki.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że uwzględnienie parametru związanego z wyższym stopniem przejmowania rynku aktualnie stosowanych leków przez BAR powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu z analizą podstawową o 50-60% w horyzoncie czasowym analizy.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- niepewność oszacowania populacji docelowej. Populację docelową obliczono na podstawie prognozowania przeprowadzonego w oparciu o dostępne dane historyczne NFZ dotyczące kwalifikacji pacjentów do programu leczenia RZS. Jak wskazano w analizie wpływu na budżet 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 obliczonych przez wnioskodawcę;
- przyjęcie założeń nt. kształtowania się rynku leków i stopnia przejmowania rynku przez BAR. 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 inhibitorów TNF- $\alpha$ ) w analizie klinicznej wnioskodawcy. W związku z czym założenie wnioskodawcy jest możliwe, chociaż niepewne, ponieważ nie wiadomo, jak będzie rzeczywiście wyglądał analizowany rynek leków, po wejściu do refundacji BAR;
- brak jest podstaw do założenia o nieróżnicujących kosztach leczenia działań niepożądanych, ponieważ w analizie klinicznej wykazano, że oceniana technologia ma mniej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z adalimumabem;
- Nie wiadomo, jaka będzie rzeczywista liczba pacjentów, ani rzeczywisty stopień przejęcia rynku, ponieważ brak jest wiarygodnych danych w tym zakresie. Zatem biorąc pod uwagę ww.

czynniki należy podkreślić, iż istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania wyników analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **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 bDMARDs lub tsDMARDs (w tym m.in. BAR), ale w oparciu o opinie ekspertów proponuje się zacząć od bDMARDs (z powodu dostępności dla nich danych długoterminowych z rejestrów).

Należy także mieć też na uwadze fakt, iż wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy wskazują, że BAR jest skuteczniejszy w porównaniu z ADA, ale związany z częstszymi zdarzeniami niepożądanymi niż oceniany komparator – inhibitor TNF- $\alpha$ .

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

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 pacjentów) i zostali włączeni do badania RA-BEYOND otrzymywali BAR łącznie przez ok. 37 miesiące (n=104 pacjentów).

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.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które będzie 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.

Oszacowane przez wnioskodawcę łączne oszczędności wyniosą ok. 32 mln zł. Jest to kwota wystarczająca na pokrycie łącznych inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia RZS:

- European League Against Rheumatism EULAR 2016 (Europa);
- American College of Rheumatology ACR 2015 (USA);
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2016, 2015 (Wielka Brytania);
- Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology RASG 2016 (Portugalia);
- French Society for Rheumatology FSR 2014 (Francja);
- Canadian Rheumatology Association CRA 2012 (Kanada).

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają zastosowanie leków biologicznych w leczeniu RZS.

W wytycznych EULAR 2016 i FSR 2014 zaleca się leki biologiczne po niepowodzeniu 1 csDMARDs i przy obecności czynników złej prognozy (np. umiarkowanej aktywności choroby, czy niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs). Wytyczne ACR 2015 i CRA 2012 rekomendują inhibitory TNF- $\alpha$  w umiarkowanej-ciężkiej aktywności choroby, także po niepowodzeniu 1 csDMARDs. RASG 2016 zaleca leki biologiczne po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARDs lub w sytuacji nietolerancji/przeciwwskazań do ich zastosowania. Dodatkowo FSR 2014 rekomenduje je przy braku czynników złej prognozy po o niepowodzeniu  $\geq 2$  csDMARDs lub przeciwwskazań do ich zastosowania.

Tylko w wytycznych EULAR odniesiono się do celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs tsDMARDs) – obejmujących m.in. baricitynib, które zalecane są po niepowodzeniu 1 csDMARDs, przy obecności czynników złej prognozy. Zgodnie z zaleceniami powinno się rozważyć zastosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bDMARDs) lub wspomnianych tsDMARDs, ale w oparciu o opinie ekspertów proponuje się zacząć od bDMARDs, ze względu na dostępność długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków z tej grupy.

Odnaleziono także 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (2 warunkowe) dotyczących stosowania ocenianej technologii u dorosłych pacjentów z RZS umiarkowanym do ciężkiego, w tym u pacjentów, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mają nietolerancję na  $\geq 1$  csDMARDs:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2017 (Wielka Brytania);
- Scottish Medicines Consortium SMC 2017 (Szkocja);
- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2017 (Irlandia);
- Haute Autorité de Santé HAS 2017 (Francja);
- Bundesministerium für Gesundheit, Gemeinsame Bundesausschuss, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, BG 2017, G-BA 2017, IQWiG 2017 (Niemcy);
- Pharmaceutical Management Agency PBAC 2017 (Australia).

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność ocenianego leku. W rekomendacjach warunkowych (NICE 2017, SMC 2017) refundację leku ograniczono 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Olumiant jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji najczęściej wynosi 100%. We wszystkich krajach finansowanie leku Olumiant jest ograniczone do chorych po niepowodzeniu terapii dwoma lekami cDMARDs (dodatkowo w Wielkiej Brytanii refundacja obejmuje jedynie pacjentów z RZS o ciężkim nasileniu). W Wielkiej Brytanii stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Olumiant nie jest refundowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.02.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1096.2017.11.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Olumiant (baricytynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Olumiant (baricytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Olumiant (baricytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”.
2. 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 r.
3. Safety Profile of baricitinib for the treatment of Rheumatoid Arthritis up to 5.5 Years: An Updated Integrated Safety Analysis. Mark C. Genovese, Josef S. Smolen, Tsutomu Takeuchi et al., ABSTRACT NUMBER: 511 Meeting: 2017 ACR/ARHP annual Meeting. Sep. 18, 2017.