



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne 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

##### Problem decyzyjny

*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)”.*

*RZS to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układu tkanki łącznej charakteryzującą się nieswoistym symetrycznym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Częstość występowania w Polsce wynosi około 0,9% populacji, prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Jest związana ze skróceniem życia o około 7 lat, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych.*

*We wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego są finansowane ze środków publicznych adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz tocilizumab.*

*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.

### Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania baricytynibu oceniano na podstawie danych pochodzących z wielośrodkowego, randomizowanego badania III fazy (RA-BEAM), w którym baricytynib (BAR) porównywano z placebo oraz aktywnym leczeniem z wykorzystaniem adalimumabu (ADA). Porównywane leki podawano w terapii złożonej z metotreksatem (MTX). Badaną populację stanowili pacjenci po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym csDMARDs a w około połowie przypadków były to osoby po niepowodzeniu leczenia dwoma i więcej csDMARDs.

Według przeprowadzonej analizy na subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby i niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR+MTX a ADA+MTX w ocenie remisji choroby (w skalach SDAI, DAS28-CRP, DAS28-OB i CDAI w każdym z analizowanych punktów końcowych). Różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii dotyczyły niskiej aktywności choroby wyrażonej w SDAI, DAS28-CRP oraz CDAI w 12 i 52 tyg. Jednakże w 24 tyg. dla tych punktów końcowych świadczących o niskiej aktywności choroby oraz dla DAS28-OB w każdym punkcie czasowym obserwacji nie wykazano istotnych różnic. W ocenie poprawy jakości życia (HAQ-DI) wyniki istotne statystycznie na korzyść BAR+MTX dotyczyły poprawy w 24 tyg. i w 52 tyg.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie baricytynibu wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ocenianych zarówno po 24 jak i 52 tygodniach leczenia. Wykazano istotnie częstsze występowanie niedokrwistości, hipercholesterolemii, grypy oraz podwyższenia aktywności kinazy kreatynowej we krwi. Według FDA dawka 4 mg może wywoływać powikłania zakrzepowe.

Poszerzoną analizę skuteczności i bezpieczeństwa (długookresowa ocena stosowania) przeprowadzono w badaniu jednoramiennym: RA-BEYOND. Wstępne wyniki wskazują, że odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby oceniany po 24 tygodniach obserwacji utrzymuje się do 96 tygodnia leczenia (granica okresu obserwacji). Jednakże wyniki są w chwili obecnej dostępne jedynie w postaci abstraktu, nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa a badanie ma status niezakończonego z planowanym zakończeniem w roku 2024. 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.

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (w tym 2 warunkowe). Najczęściej rekomenduje się finansowanie ze środków publicznych baricytynibu w populacji pacjentów z RZS w stopniu ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu  $\geq 1$  csDMARDs. W rekomendacjach podkreśla się skuteczność ocenianego leku, jednakże wskazuje się także potrzebę ograniczania populacji docelowej oraz uzyskania długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Olumiant jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). 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).

Podstawowymi ograniczeniami przedstawionych danych dotyczą populacji ocenianej w badaniu klinicznym (szerszej niż wnioskowana), brak danych dotyczących skuteczności praktycznej i długookresowego bezpieczeństwa jak również brak jakichkolwiek danych klinicznych dotyczących oceny 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.

#### Problem ekonomiczny

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że finansowanie baricytynibu (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka) jest kosztowo efektywne w porównaniu zastosowaniem adalimumabu ze wskaźnikiem ICUR wynoszącym około [redacted].

Finansowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika w pierwszym roku około 700 tys. zł oraz ze wzrostem wydatków o około 2 mln zł w drugim roku finansowania (bez RSS) oraz odpowiednio około [redacted] (z RSS).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna nie uwzględnia porównania z innymi produktami leczniczymi finansowanymi w ramach programu, zwłaszcza, że analiza wpływu na budżet zakłada zastępowanie w równym stopniu nie tylko adalimumabu, ale także innych, znacznie tańszych, leków dostępnych w ramach programu.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca nie odniósł się w żaden sposób do populacji pacjentów z innymi postaciami RZS tj.: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych), RZS z wtórną amyloidozą, RZS z towarzyszącym

zapaleniem naczyń. Warto zauważyć, że w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań dla powyższych populacji chorych.

### Główne argumenty decyzji

Wnioskowany program dotyczy stosowania baricytynibu w 2 podgrupach 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 populacji pacjentów z wysoką aktywnością RZS po niepowodzeniu co najmniej dwoma csDMARDs wykazano, że baricytynib jest co najmniej równie skuteczny jak stosowany komparator adalimumab (w pewnych aspektach wykazując nawet nad nim przewagę). W przypadku pacjentów z innymi postaciami RZS brak jest dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej w tej podgrupie chorych. Podgrupa ta nie została także uwzględniona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Lek jest obecny na rynku od roku 2017, dlatego w chwili obecnej trudno jest ocenić jego praktyczną wartość kliniczną. Ponadto w chwili obecnej brak jest opublikowanych pełnych danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa (planowane zakończenie badań 2024).

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że profil bezpieczeństwa baricytynibu może być gorszy niż adalimumabu. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie ciężkich działań niepożądanych ogółem. Zwraca uwagę zwiększenie ryzyka występowania niedokrwistości oraz hipercholesterolemii.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że lek jest efektywny kosztowo w porównaniu z adalimumabem. Nie przeprowadzono innych porównań (z technologiami finansowanymi w programie, które w przypadku pozytywnej decyzji będą zastępowane przez baricytynib), co utrudnia pełną ocenę wnioskowanej technologii. Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie baricytynibu będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ponad [redacted] w drugim roku refundacji.

Podsumowując, biorąc pod uwagę brak danych klinicznych dla części pacjentów objętych wskazaniem (chorych z innymi postaciami RZS), brak pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku, brak danych dotyczących praktycznej skuteczności klinicznej, wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz zwiększenie obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii Rada sugeruje niefinansowanie wnioskowanej technologii.

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.7.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Olumiant (baricytynib) w programie lekowym: »Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)«”. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) 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.