



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Olumiant (baricytynib) w ramach programu
lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów
i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.9.2021

Data ukończenia: 20 maja 2021 r.

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. w 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (nie dotyczy).

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. 2020 poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

aCCP	przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (<i>ang. anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies</i>)
ACPA	przeciwciała przeciw peptydowi cytrulinowanemu
ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALC	bezwzględna liczba limfocytów (<i>ang. absolute lymphocyte count</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
BAR	baricytynib
bDMARDs	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BIA	analiza wpływu na budżet (<i>ang. budget impact analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej Agencji
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CER, CTP	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>ang. confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>ang. cost minimization analysis</i>)
CRP	białko C-reaktywne (<i>ang. C-reactive protein</i>)
CRP	białko C-reaktywne (<i>ang. C-reactive protein</i>)
csDMARD	Klasyczne leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby (<i>ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>ang. cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (<i>ang. cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAS	wskaźnik aktywności choroby (<i>ang. Disease Activity Score</i>)
DES	Model symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (<i>ang. discrete event simulation</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (<i>ang. disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	5-wymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia (<i>ang. Euro-Quality of Life Questionnaire, 5-Dimension</i>)
ETA	etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism

FACIT-F	skala The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GBA	Gemeinsamen Bundesausschusses
GFR	klirens kreatyniny
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAQ	kwestionariusz oceny zdrowia (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IBFN	ibuprofen
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IL-6	szlak interleukiny 6
INF	infliksymab
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
JAK	inhibitor kinazy janusowej
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEF	leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	średnia ważona różnic (ang. <i>mean difference</i>)
MRI	badanie rezonansem magnetycznym
MTX	metotreksat
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	okres obserwacji
OB/ESR	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy, PCR (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PKB	produkt krajowy brutto

PL	Program lekowy
PLC	placebo
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>ang. quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>ang. randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (<i>ang. risk difference</i>)
RF	czynnik reumatoidalny (<i>ang. rheumatoid factor</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	ryzyko względne (<i>ang. relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (<i>ang. risk sharing scheme</i>)
RTG	badanie rentgenograficzne
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (<i>ang. standard deviation</i>)
SDAI	uproszczony wskaźnik aktywności choroby (<i>ang. Simplified Disease Activity Index</i>)
SF-36	krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia (<i>ang. 6-Item Short Form Health Survey</i>)
SFR	La Société Française de Rhumatologie
SJC	liczba obrzękniętych stawów
SMC	The Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SSZ	sulfasalazyna
Technologia	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
TJC	liczba tkliwych stawów
TNF	czynnik martwicy nowotworów (<i>ang. tumor necrosis factor</i>)
TNFi	inhibitor czynnika martwicy nowotworów (<i>ang. tumor necrosis factor inhibitor</i>)
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398, z późn. zm.)
VAS	wizualna analogowa skala bólu
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

**Wytyczne AOTMiT,
wytyczne HTA**

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.

WZW

wirusowe zapalenie wątroby

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie.....	10
2.2. Kompletność dokumentacji.....	10
3. Problem decyzyjny	11
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.....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej.....	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	59
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	64
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	64
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	73

4.3.	Komentarz Agencji.....	73
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	76
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	76
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	85
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	85
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	86
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	93
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	94
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	95
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	96
5.4.	Komentarz Agencji.....	97
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	99
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	99
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	99
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	100
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	103
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	105
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	106
6.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	108
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji.....	109
6.3.	Komentarz Agencji.....	110
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	111
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	112
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	113
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	116
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	120
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	126
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	129
14.	Źródła	130
15.	Załączniki	135
15.1.	Wykaz analiz wnioskodawcy	135
15.2.	Wykaz produktów leczniczych refundowanych w ramach ocenianego wskazania	135

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.03.2021
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4500.1719.2020.9.RB
PLR.4500.1720.2020.9.RB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170825
Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170740

Wnioskowane wskazanie:

- w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”
-

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:

- Olumiant (baricytynib), 4 mg:
 - Olumiant (baricytynib), 2 mg:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

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

Pismami z dnia 09 marca 2021 r., znak PLR.4500.1719.2020.9.RB PLR.4500.1720.2020.9.RB 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 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170825,
- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170740.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2 kwietnia 2021 r., znak OT.4231.9.2021.3.KO Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27 kwietnia 2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Piotr Nowakowski vel Nestorowicz, Uzupełnienia wymagań minimalnych z dnia 27.04.2021 r., Eli Lilly Polska sp. z o.o.
- [redacted], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby - Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.
- [redacted], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby – Analiza kliniczna, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.
- [redacted], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby – Analiza ekonomiczna, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.
- [redacted], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.
- [redacted], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby - Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. niniejszej analizy.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Olumiant, tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., EAN: 03837000170825; Olumiant, tabletki powlekane, 2 mg, 35 tabl., EAN: 03837000170740
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L04AA37 Wybiórcze leki immunosupresyjne
Substancja czynna	Baricytynib
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”
Dawkowanie	<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.</p> <p>Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana: pacjentom w wieku 75 lat i starszych, pacjentom z kliresem kreatyniny mieszczącym się w granicach 30 do 60 ml/min, pacjentom przyjmującym inhibitory transportera anionów organicznych 3 (OAT3) o silnym potencjale hamującym, takie jak probenecyd, może być też 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 $0,5 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i> - ANC) wynosi mniej niż 1×10^9 komórek/l lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl. Można rozpocząć leczenie, gdy te wartości ponownie przekroczą powyższe limity.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Baricytynib 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 IC_{50} wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i > 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>

Źródło: ChPL Olumiant, data dostępu 30.04.2021 r.
https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 15 grudnia 2020 r.
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Olumiant jest wskazany w leczeniu 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.</p> <p><u>Atopowe zapalenie skóry</u></p> <p>Olumiant jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów wymagających leczenia ogólnego.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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 umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p>

Źródło: ChPL Olumiant data dostępu 30.04.2021 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Olumiant był oceniany przez Agencję w 2018 r. w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)”. Wnioskowane wskazanie dotyczyło włączenia do refundacji preparatu Olumiant (baricytynib) w ramach istniejącego programu lekowego dla dorosłych chorych z dużą aktywnością RZS oraz innymi postaciami RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs, w pierwszej linii leczenia biologicznego. Lek Olumiant otrzymał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości z powodu niepewności związanej z dostępnymi danymi nt. skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w oparciu o wykazaną przewagę kliniczną nad adalimumabem i opłacalność względem tego komparatora (nr BIP Agencji 52/2018).

W 2020 r. ocenie Agencji podlegały również zmiany w treści programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, dotyczyły one:

- zniesienia ograniczenia czasu trwania terapii - w programie lekowym aktualnym do maja 2021 r. maksymalny czas trwania leczenia wynosił 18 miesiące w populacji z RZS oraz 24 miesiące w populacji z MIZS;
- zmiany w dawkowaniu leków wynikającej z proponowanego zniesienia ograniczenia czasu trwania terapii - umożliwienie pacjentom, u których cel leczenia został osiągnięty kontynuowania leczenia przy zmniejszonej dawce leku lub zwiększonych odstępach w jego podawaniu;
- zmiany w kryteriach kwalifikacji w części dotyczącej RZS:
 - umożliwienie kwalifikacji do programu chorych z umiarkowaną aktywnością RZS definiowaną wg wartości DAS28/DAS/SDAI;
 - definicji niepowodzenia wcześniejszego leczenia: skrócenie wymaganego czasu stosowania terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi i lekami antymalarycznymi, która okazała się nieskuteczna, z co najmniej 4 miesiące na co najmniej 3 miesiące;
- zmiany w części dotyczącej RZS - w kryteriach kwalifikacji dodano możliwość kwalifikacji chorych z występowaniem czynników złej prognozy po niepowodzeniu terapii metotreksatem;
- zmiany warunków leczenia u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu w RZS – w programie aktualnym do maja 2021 r. u takich pacjentów wskazywano na możliwość stosowania leków w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem albo w monoterapii, zaś proponowane zapisy zalecały w takiej sytuacji rozważenie stosowania leków w monoterapii zgodnie z ChPL i rekomendacjami EULAR/ACR; należy zwrócić uwagę, że już w programie lekowym aktualnym do maja 2021 r. podawanie leków w monoterapii było dopuszczone;
- zmiany zapisu dotyczącego czasowego przerwania leczenia –zapisy aktualne do maja 2021 r. odnosiły się do przerwy w terapii dłuższej niż miesiąc i w takiej sytuacji czas leczenia ulega wydłużeniu. Natomiast

proponowane zapisy mówiły o „modyfikacji” schematu monitorowania w wyniku „istotnej” czasowej przerwy w leczeniu;

- zmiany kryteriów ponownego włączenia do programu – w zapisie programu lekowym aktualnym do maja 2021 r. wymagany był jednocześnie wzrost DAS/DAS28/SDAI o konkretną wartość oraz konkretny wynik DAS/DAS28/SDAI. Proponowane zapisy pozostawiały tylko warunek dotyczący danego wyniku wg DAS/DAS28/SDAI.
- usunięcia z kryteriów wyłączenia zapisu o utrzymywaniu się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby oraz zapisu odnoszącego się do wystąpienia nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni.

Rada Przejrzystości uznała za zasadne wprowadzenie wszystkich proponowanych zmian w programie lekowym B.33 (opinia RP nr 319/2020, z dnia 23.11.2020 r.).

Od 1 maja 2021 r. nastąpiła zmiana treści programu lekowego B.33. Wszystkie rozważane w ramach oceny Agencji zmiany dotyczące pacjentów z RZS zostały zaakceptowane z wyjątkiem zmiany dotyczącej rozszerzenia populacji o chorych z umiarkowaną aktywnością RZS definiowaną wg wartości DAS28/DAS/SDAI.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Olumiant (baricytynib), 4 mg: [redacted] Olumiant (baricytynib), 2 mg: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1192.0 Baricytyn b
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego (nie opisano kryteriów kwalifikacji do stosowania leków już refundowanych w programie w II i kolejnych liniach leczenia, powyższe kryteria nie ulegają zmianie)	[redacted]

	<p>[Redacted content]</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<p>[Redacted content]</p>
Czas leczenia w programie	<p>[Redacted content]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted content]</p>

	<p>[Redacted]</p>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Dawkowanie (nie opisano dawkowania innych leków już refundowanych w programie, powyższe nie ulega zmianie)</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do programu</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowany program lekowy B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) mimo, iż został złożony

Zgodnie z aktualnymi od 1 maja 2021 r. zapisami programu B.33 do leczenia produktem Olumiant mogą kwalifikować się chorzy z rozpoznaniem RZS, którzy charakteryzują się dużą aktywnością choroby, 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 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej, (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR, a także chorzy z innymi postaciami RZS (z postacią uogólnioną, z RZS z wtórną amyloidozą oraz RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń) niezależnie od nasilenia aktywności choroby (określonej wartościami DAS28, DAS, SDAI).

Wnioskowane wskazanie jest węższe w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym wnioskowanego produktu leczniczego, ponieważ wg ChPL Olumiant można zastosować, u pacjentów po niewystarczającej odpowiedzi na terapię już jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

Należy wskazać, że wniosek refundacyjny został złożony dla dwóch opakowań leku Olumiant zawierających tabletkę 4 mg i 2 mg. Obecnie refundowane jest wyłącznie opakowanie zawierające tabletkę o gramaturze 4 mg.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.04.2021 r. produkt Olumiant 4 mg jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.33 „Leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w tym samym programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej możliwe będzie również zastosowanie mniejszej dawki leku (2 mg) u chorych aktualnie leczonych w ramach ww. programu lekowego oraz nowych chorych włączanych do programu lekowego. Możliwość zmniejszenia dawkowania i rozpoczęcia terapii od mniejszej dawki leku sprecyzowana jest w charakterystyce produktu leczniczego Olumiant.

Grupa limitowa

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.04.2021 r. produkt Olumiant jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1192.0, i zgodnie z założeniami wnioskodawcy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie dalej

finansowany ze środków publicznych w PL B.33 w ramach tej samej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

ICD-10:M 05 (sero – dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów)

ICD-10: 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.

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

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.

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. 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 jest danych dla populacji polskiej.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny choroby nie są znane. Najprawdopodobniej istotne są czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne. Uznaje się, że do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T egzogen- lub endogennym antygenem u osób, które wykazują predyspozycje genetyczne. W ostatnim czasie sugeruje się związek aktywności limfocytów Th17 z rozwojem RZS. Występują one często w błonie maziowej osób chorych, nie stwierdza się ich raczej u osób zdrowych. Limfocyty Th17 silnie pobudzają makrofagi do wydzielania cytokin prozapalnych – m.in. kluczowych TNF-alfa, IL-1, IL-6. Dochodzi przy tym do zmniejszenia uwalniania cytokin przeciwzapalnych. TNF-alfa jest odpowiedzialny głównie za uwalnianie metaloproteinaz niszczących kości i chrząstki, zwiększanie przenikania do miejsc zmienionych chorobowo innych czynników prozapalnych, uwrażliwianie włókien bólowych na prostaglandyny, w wyniku czego dochodzi do wyzwolenia bólu. IL-1 oraz IL-6 odpowiedzialne są za reakcje ostrej fazy, ich wydzielanie pobudzane jest dodatkowo przez TNF-alfa. Ponadto, o związek z rozwojem RZS podejrzewa się limfocyty B, które produkują cytokiny prozapalne. Terapie eliminujące limfocyty B są często skuteczne w leczeniu RZS, co wspiera teorię ich udziału w procesie chorobowym.

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 niesprawności. 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.

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 półpaścem). 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 wstawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie.

Źródło: Raport OT.4331.20.2020, Raport OT.4331.7.2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ przedstawionych w AWA Rinvoq (OT.4331.20.2020) liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05¹ serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wyniosła od 164 045 do 173 133 w latach 2015 – 2019. Natomiast liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M06² inne reumatoidalne zapalenia stawów wyniosła od około 124 tys. do 127 tys. w latach 2015 – 2019.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane o pacjentach leczonych poszczególnymi refundowanymi lekami w ramach programu lekowego B.33.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: M05 oraz M06 leczonych w programie lekowym B.33

Substancja czynna	2016	2017	2018	2019	2020*
Liczba pacjentów w PL B.33 leczonych:					
Adalimumab	1135	1234	1408	1601	1368
Etanercept	1146	1227	1371	1683	1450
Inflixymab	129	147	155	122	84
Rytuksymab	404	380	336	355	199
Certolizumab	365	366	384	420	346
Tocilizumab	985	1169	1240	924	738
Golimumab	279	369	459	534	473
Tocilizumab s.c.	0	4	765	1243	1320
Baricytynib	0	0	0	6	72
Tofacytynib	0	0	0	37	191

¹Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów wraz kodami rozszerzającymi: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8 oraz M05.9

² Rozpoznanie wg ICD-10: M05 Inne reumatoidalne zapalenia stawów wraz kodami rozszerzającymi: M06.0, M06.1 M06.2, M06.3, M06.4, M06.8 oraz M06.9

Substancja czynna	2016	2017	2018	2019	2020*
Liczba pacjentów w PL B.33 leczonych:					
Łącznie	6459	6913	8136	8944	8261

* dane tylko za I połowę 2020 roku

Dodatkowo analitycy Agencji otrzymali dane NFZ dotyczące dorosłych pacjentów, u których w ramach PL B.33 zrefundowano konkretną substancję czynną jako pierwszą (I linia leczenia w PL) oraz jako drugą (II linia leczenia) z kolei.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Refundacja poszczególnych leków jako pierwszej i drugiej substancji czynnej w ramach PL B.33 w danym roku

Substancja czynna	2016	2017	2018	2019	2020*
Pacjenci, u których zrefundowano w PL B.33 jako pierwszą substancję czynną:					
Adalimumab	107	123	121	185	63
Etanercept	83	86	100	147	49
Infliksymab	14	17	29	23	7
Certolizumab	43	43	40	62	17
Tocilizumab	24	27	481	135	107
Golimumab	35	44	58	63	28
Tocilizumab s.c.	0	0	24	69	19
Tofacytynib	0	0	0	0	2
Baricytynib	0	0	0	0	13
Łącznie	306	340	853	684	305
Pacjenci, u których zrefundowano w PL B.33 jako drugą substancję czynną:					
Tocilizumab	120	135	76	86	20
Tocilizumab s.c.	0	4	568	347	165
Tofacytynib	0	0	0	14	43
Adalimumab	63	56	74	86	35
Etanercept	37	55	59	64	20
Infliksymab	9	12	7	3	1
Certolizumab	19	18	16	19	5
Golimumab	25	42	33	42	10
Rytuksymab	33	18	21	23	6
Łącznie	306	340	854	684	305

* dane tylko za I połowę 2020 roku

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, wśród chorych z co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby (udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie co najmniej 4 tygodni, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs), około połowa z 300

tys. chorych nie odpowiada na standardowe leczenie, a leczonych w programach lekowych jest około 1,5-3% chorych. Natomiast odsetek chorych z dużą aktywnością choroby RZS (udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs), u których technologia byłaby stosowana w I linii leczenia wyniósłby około 0,1%.

Szczegóły oszacowań eksperta klinicznego przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej w opinii eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii				
Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
I linia leczenia w programie lekowym				
Chorzy z co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie co najmniej 4 tygodni, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs	50% (z liczby około 300.000) chorych nie odpowiada na standardowe leczenie, a leczonych w programach lekowych jest około 1,5-3% chorych	Chorzy nie są leczeni w programie	-	-
Chorzy z dużą aktywnością choroby RZS, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs	20% chorych	-	0,1%	Obserwacja programu B.33 i liczba leczonych chorych tofacitinibem i baricytynibem
II linia leczenia w programie lekowym				
Chorzy z umiarkowaną aktywnością RZS, po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa lub rytuksymabem lub tocilizumabem lub tofacytynibem	Chorzy nie są leczeni w programie	Chorzy nie są leczeni w programie	-	-
Chorzy z wysoką aktywnością RZS, po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa lub rytuksymabem lub tocilizumabem lub tofacytynibem	Okolo 1,5%	Okolo 6000-8000	20%	Obserwacja programu B.33 i liczba leczonych chorych tofacitinibem i baricytynibem

Przedstawione w proponowanym programie lekowym zmiany dotyczące włączenia do leczenia w programie B.33 pacjentów z umiarkowaną aktywnością RZS były rozpatrywane w AOTMiT w listopadzie 2020 roku. Z przedstawionych wtedy opinii ekspertów klinicznych wynika, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby może wpłynąć na wzrost populacji docelowej o ok. 10%.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

W dniu 14 maja 2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>),
- portal Termedia (<https://www.termedia.pl/>),
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>),
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/>),
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>),
- French Society for Rheumatology (<https://sfr.larhumatologie.fr/>).

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych dotyczących leczenia RZS, w związku z czym ograniczono wyszukiwanie do wytycznych opublikowanych od 2015 roku. Odnaleziono 5 dokumentów zagranicznych: NICE 2021 Pathways, NICE 2018, EULAR 2019, SFR 2018, ACR 2015.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w leczeniu RZS jest metotreksat, który w razie przeciwwskazań lub niewystarczającej odpowiedzi można zastąpić innym klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (csDMARDs; leflunomid, sulfasalazyna, pochodne chlorochiny). Dalsze linie leczenia obejmują skojarzenie csDMARDs lub dodanie biologicznych DMARDs (bDMARDs; abatacept, rytuksymab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab). Z wytycznych EULAR 2019 i SFR 2018 wynika, że u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi może być zastosowane leczenie celowane inhibitorami JAK: tofacytynibem i baricytynbem. Wytyczne NICE 2018 zaktualizowane dokumentem NICE 2021 Pathways rekomendują stosowanie baricytynibu po niepowodzeniu intensywnego, skojarzonego leczenia csDMARDs jedynie w przypadku agresywnej postaci choroby (DAS28 >5,1). Kontynuacja leczenia jest zalecana jeżeli po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii wystąpi umiarkowana odpowiedź mierzona za pomocą kryteriów EULAR. Należy przerwać leczenie, jeśli w ciągu 6 miesięcy przynajmniej umiarkowana odpowiedź (wg EULAR) nie zostanie utrzymana.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – farmakoterapia RZS

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NICE 2018/2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs) Leczenie pierwszego rzutu obejmuje csDMARDs: doustny metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę podane najwcześniej jak to możliwe. W przypadku choroby palindromicznej lub o łagodnym przebiegu zamiast ww. leków można zastosować hydroksychlorochinę. W chwili rozpoczęcia leczenia nowym csDMARDs można rozważyć krótkotrwałe włączenie GKS. Jeżeli pomimo zwiększenia dawki nie osiągnięto celu terapeutycznego, można włączyć dodatkowy csDMARDs. Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) i leczenie celowane: A. Leczenie po niepowodzeniu csDMARDs Sarilumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib i abatacept są zalecane w skojarzeniu z MTX jako opcje leczenia RZS, jeżeli postać jest ciężka (wartość DAS28 przekracza 5.1) i nie wystąpiła odpowiedź na intensywną terapię skojarzoną csDMARDs. Sarilumab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, tocilizumab, baricytynib lub tofacytynib mogą być stosowane w monoterapii u osób, które nie mogą przyjmować MTX z powodu przeciwwskazań lub z powodu nietolerancji, o ile postać choroby jest ciężka (wartość DAS28 przekracza 5.1) i nie wystąpiła odpowiedź na intensywną terapię skojarzoną csDMARDs. Leczenie powinno być rozpoczęte od najtańszej opcji terapeutycznej. Baricytynib z MTX jest zalecany w leczeniu czynnego RZS u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na skojarzoną terapię csDMARDs, o ile postać choroby jest ciężka (wartość DAS28 przekracza 5.1). B. Leczenie po niepowodzeniu bDMARDs Rytuksymab z MTX jest zalecany jako opcja dla osób z ciężkim przebiegiem RZS po niepowodzeniu lub nietolerancji innych DMARDs, w tym jednego TNFi. RTX powinien być podawany nie częściej niż co 6 miesięcy. Opcjami dla pacjentów z ciężkim przebiegiem RZS po niepowodzeniu DMARDs, w tym przynajmniej jednym lekiem biologicznym są: sarilumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, abatacept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib stosowane z metotreksatem. Możliwe jest stosowanie sarilumabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu, tofacytynibu lub baricytynibu w monoterapii w razie przeciwwskazań do MTX lub gdy wystąpiła nietolerancja. Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konflikcie interesów.</p>
<p>EULAR 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS Terapię DMARDs należy rozpocząć zaraz po zdiagnozowaniu RZS. [1a, A] Celem leczenia powinno być osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby*. [1a, A] Leczenie powinno być zmodyfikowane po 3 miesiącach bez osiągnięcia poprawy lub 6 miesiącach bez osiągnięcia celu terapeutycznego. [2b, B] Metotreksat powinien być częścią leczenia pierwszego rzutu. [1, A] W razie przeciwwskazań lub nietolerancji MTX, w pierwszym rzucie należy rozważyć zastosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny. [1a, A] Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu csDMARDs pierwszego rzutu, należy rozważyć inne csDMARDs, o ile nie występują złe czynniki prognostyczne*. [5, D]</p>

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu csDMARDs pierwszego rzutu, a złe czynniki prognostyczne są obecne*, należy włączyć bDMARDs (abatacept, rytuksymab, sarilumab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) bądź cDMARDs (inhibitor JAK). [1a, A]</p> <p>bDMARDs i cDMARDs należy stosować łącznie z csDMARDs. U pacjentów, którzy nie mogą stosować dodatkowo csDMARDs, większą korzyść mogą przynieść inhibitory IL – 6 i cDMARDs. [1a, A]</p> <p>Jeżeli leczenie bDMARDs lub cDMARDs nie przyniosło oczekiwanych efektów, należy rozważyć włączenie innego bDMARDs lub cDMARDs (inhibitora JAK). Jeżeli leczenie TNFi nie było skuteczne, można zastosować lek o innym mechanizmie lub drugi TNFi. [1b, A dla bDMARDs; 5, D dla cDMARDs]</p> <p>W przypadku trwałej remisji po zmniejszeniu dawek GKS, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawek bDMARDs lub cDMARDs, zwłaszcza jeśli leczenie było skojarzone z csDMARDs. [1b, A]</p> <p>W przypadku trwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawek csDMARDs. [2b, B]</p> <p>*Złe czynniki prognostyczne obejmują m.in.: utrzymującą się umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby pomimo leczenia csDMARDs, dużą liczbę obrzękniętych stawów, obecność wczesnych nadżerek, niepowodzenie dwóch lub więcej csDMARDs.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – dowody z metaanaliz RCT; 1b – dowody z co najmniej 1 RCT; 2 – dowody z co najmniej 1 quasi – eksperymentalnego badania klinicznego; 3 – dowody z badania opisowego 4 – dowody z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie; 5 – bd.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3.</p> <p><u>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: EULAR</u></p>
<p>SFR 2018 (Francja)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia</u></p> <p>Metotreksat jest csDMARDs pierwszego rzutu u pacjentów z czynnym RZS. [1a, A]</p> <p>Dla nieleczonych wcześniej DMARDs, u których wystąpiły przeciwwskazania lub wczesna nietolerancja MTX, alternatywą jest leflunomid lub sulfasalazyna. [1a, A]</p> <p>W oczekiwaniu na odpowiedź na csDMARDs można rozważyć dodatek GKS w możliwie najmniejszej dawce. Dawki GKS powinny być zmniejszane do zera tak szybko, jak to możliwe. [1a, B]</p> <p><u>Druga i kolejne linie leczenia</u></p> <p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji MTX leczenie należy zoptymalizować. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi można rozważyć dodatkowe leczenie bDMARDs lub cDMARDs, tj. inhibitor TNF, abatacept, inhibitor IL – 6, inhibitor JAK lub – w określonych okolicznościach – rytuksymab. [1a, A]</p> <p>Gdy nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, można zmienić leczenie na inny csDMARDs lub skojarzenie csDMARDs. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań można rozważyć bDMARDs lub cDMARDs. [V, D]</p> <p>Największe korzyści z terapii bDMARDs i cDMARDs odnosi się w skojarzeniu z MTX. [1a, A dla bDMARDs; 1b, A dla cDMARDs]</p> <p>W razie niepowodzenia pierwszej terapii bDMARDs lub cDMARDs należy zmienić lek na inny z grupy bądź lek o odmiennym mechanizmie działania. [1a, A]</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a – dowody z metaanaliz RCT; 1b – dowody z co najmniej 1 RCT; II – dowody z co najmniej 1 quasi – eksperymentalnego badania klinicznego; III – dowody z badania opisowego IV – dowody z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie; V – bd.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3.</p> <p><u>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Brak informacji o źródle finansowania.</u></p>
<p>ACR 2015/2021 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</p> <p><u>Choroba wczesna</u></p>

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
	<p>We wczesnym RZS (objawy choroby trwające <6 miesięcy), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARDs, powinno się zastosować skojarzenie csDMARDs lub TNFi, abatacept, rytuksymab, tocilizumab (w monoterapii lub z MTX). [poziom dowodów: niski, rekomendacja: silna].</p> <p>Jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej pomimo stosowania csDMARDs zaleca się zastosowanie monoterapii TNFi lub TNFi + MTX. [poziom dowodów: niski, rekomendacja: warunkowa]</p> <p><u>Choroba ustalona</u></p> <p>W ustalonym RZS*, jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARDs, powinno się zastosować skojarzenie csDMARDs lub dodać TNFi, abatacept, rytuksymab, tocilizumab lub tofacytynib w monoterapii lub z MTX. [poziom dowodów: bardzo niski – umiarkowany, rekomendacja: silna].</p> <p>*objawy choroby trwają ≥ 6 miesięcy lub są spełnione kryteria określone przez ACR w 1987 r.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>Silna</i> – w oparciu o pewną opinię panelu ekspertów; oczekiwane efekty przewyższają skutki niepożądane;</p> <p><i>Warunkowa</i> – w oparciu o przypuszczenie panelu ekspertów; oczekiwane efekty prawdopodobnie przewyższają skutki niepożądane.</p> <p><u>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Brak informacji o źródle finansowania.</u></p>

*Opisane zbiorczo wytyczne NICE publikowane w okresie od 01.2016 do 12.2018 r.: NICE 2018, NICE 2017, NICE 2017a, NICE 2016, NICE 2016a.

Skróty: ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SFR – French Rheumatology Society; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RF – czynnik reumatoidalny, ACPA – przeciwciała przeciw peptydowi cytrulinowanemu; DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby; csDMARDs – klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby; bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; cDMARDs – celowane leki modyfikujące przebieg choroby; TNFi – inhibitor czynnika martwicy nowotworów, GKS – glikokortykosteroidy IL – 6 – szlak sygnałowy interleukiny 6; JAK – kinaza janusowa; MTX – metotreksat; BAR – baricytynib; TOF – tofacytynib; RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną; DAS28 – wskaźnik aktywności choroby.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego ankietowanego przez analityków Agencji na temat stosowania produktów leczniczych Olumiant w ocenianym wskazaniu. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów) w ocenianym wskazaniu	Chorzy z dużą aktywnością choroby RZS, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy, po niepowodzeniu leczenia csDMARDs: <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid (50%) • TNF alfa blokery, tocilizumab, rituksimab, tofacitinib, baricytynib (1,5%)
Istotne klinicznie punkty końcowe	Jak w programie lekowym
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Jak w programie lekowym
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Nie ma problemów. Obecnie dostępne są wszystkie leki stosowane w Europie. Jedynie brak jest możliwości leczenia w programie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wprowadzenie do leczenia chorych z umiarkowaną aktywnością choroby. Jest to obecnie jedyna różnica między zasadami leczenia w Polsce a zaleceniami ACR i EULARu.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę problemów ze stosowaniem baricytynibu.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę takich możliwości
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Nie istnieje
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Nie istnieje

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2020.60), obecnie w leczeniu RZS finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”: adalimumab, infliksymab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, rytuksymab;
- W ramach refundacji aptecznej: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, cyklosporyna.

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 15.2.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W poniższej tabeli przedstawiono wybór wnioskodawcy w zakresie technologii alternatywnych dla produktu leczniczego Olumiant w ocenianym wskazaniu.

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
W ramach I linii leczenia w proponowanym programie lekowym		
csDMARDs	Aktualna praktyka kliniczna w Polsce leczenia chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby sprowadza się do stosowania leków z grupy konwencjonalnych DMARDs. Z tego powodu komparator w pierwszej linii leczenia RZS będą stanowić leki z grupy csDMARDs.	Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.
W ramach II i dalszych linii leczenia w proponowanym programie lekowym		
Tofacytynib	Ze względu na fakt, że TOF należy do tej samej grupy terapeutycznej co BAR (INH bitory kinaz janusowych stosowane doustnie) i jest identycznie pozycjonowany w wytycznych klinicznych, TOF można uznać za podstawowy komparator w tej linii leczenia. W związku z identycznym pozycjonowaniem w wytycznych w przypadku wyboru pomiędzy BAR a TOF lekarz może kierować się profilem bezpieczeństwa lub optymalną dla pacjenta drogą eliminacji (BAR jest eliminowany przez nerki, a TOF przez wątrobę).	Wybór komparatorów uznano za niepełny ze względu na brak uwzględnienia wszystkich możliwości terapeutycznych finansowanych w II i dalszych liniach leczenia w programie lekowym B.33. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono pod tabelą.
Tocilizumab	[Redacted]	Wybór komparatorów uznano za niepełny ze względu na brak uwzględnienia wszystkich możliwości terapeutycznych finansowanych w II i dalszych liniach leczenia w programie lekowym B.33. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono pod tabelą.

Skróty: BAR – baricytynib, TCZ – tocilizumab, TOF – tofacytyn b

Komentarz analityków:

Wnioskodawca jako technologie opcjonalne w II linii leczenia w proponowanym programie lekowym wskazał dwie substancje refundowane w ramach tego programu: tofacytynib (jako komparator główny) i tocilizumab (jako komparator dodatkowy).

Zastrzeżenia Agencji budzi wykluczenie z grona komparatorów w II i dalszych liniach leczenia leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) oraz rytuksymabu. Stoi to w sprzeczności z zapisami PL, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy oraz umożliwia stosowanie rytuksymabu w II i dalszych liniach leczenia. Ponadto konieczność uwzględnienia inhibitorów TNF-alfa oraz rytuksymabu ma poparcie w wytycznych klinicznych.

Pominięcie inhibitorów TNF-alfa w wyborze komparatorów wnioskodawca uzasadnił następująco: [Redacted]

Jednakże według danych NFZ za lata 2015-2019, przedstawionych w AWA Rinvoc (OT.4331.20.2020) spośród pacjentów u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 drugi TNFi otrzymało 38% z nich. Ponadto z danych NFZ wynika, że rytuksymab jest stosowany w II linii leczenia pacjentów z RZS w programie B.33.

Dodatkowo ekspert kliniczny, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, prof. Marek Brzosko w odpowiedzi na pytanie analityków Agencji o technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię, wskazał iż: „obecnie najwyższą skuteczność wykazują leki biologiczne oryginalne lub biopodobne najczęściej w skojarzeniu z metotreksatem. Zgodnie z zasadami leczenia tych dwóch chorób uważa się, że wszystkie stosowane leki są równorzędne a więc Olumiant może być stosowany zamiennie z każdym lekiem z programu lekowego.”

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 było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Olumiant (baricytynib, BAR) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs), z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby. Komentarz: 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).”	„Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na RZS o nasileniu łagodnym, populacja azjatycka (uznano, że nie jest to populacja wystarczająco reprezentatywna względem chorych leczonych w Polsce).”	W kryteriach włączenia do programu lekowego określono, iż kwalifikują się do niego pacjenci z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby, bądź w przypadku pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR po niepowodzeniu terapii metotreksatem. Do badań włączonych do analizy klinicznej kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia 1 csDMARD. Z uwagi na powyższe, oceniane kryteria włączenia mogą być szersze niż populacja docelowa z wniosku.
Interwencja	„Baricytynib stosowany doustnie w dawce 4 mg raz na dobę. Komentarz: Mając na uwadze, że dawka 2 mg baricytynibu na dobę przeznaczona jest do stosowania w niewielkiej populacji chorych, za wiodące dawkowanie w niniejszej analizie uznano stosowanie 4 mg baricytynibu na dobę”	„Inna niż wymieniona.”	Wnioskowane jest objęcie refundacją również dawki BAR 2 mg/dobę, która obecnie nie jest refundowana, tym samym AKL powinna uwzględniać również wyniki dla tej dawki w całym wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia w Programie lekowym: leki z grupy csDMARDs; w II i kolejnych liniach leczenia w Programie lekowym: tocilizumab (TCZ) i tofacytyn b (TOF). <p>Dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego poszczególnych leków.</p> <p>Komentarz: w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p> <p>Kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych."</p>	„Nie zgodne z założeniami.”	Wątpliwości analityków Agencji budzi wykluczenie z grona komparatorów leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) w II i dalszej linii leczenia. Stoi to w sprzeczności z zapisami PL, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy. Konieczność uwzględnienia inhibitorów TNF ma poparcie w odnalezionych wytycznych klinicznych, opiniach ekspertów oraz danych, NFZ dotyczących leczenia RZS.
Punkty końcowe	<p>„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby (m.in. w skalach: ACR/EULAR, DAS28, SDAI); ocena progresji radiologicznej; ocena natężenia bólu; ocena porannej sztywności stawów; profil bezpieczeństwa.” 	„Nie zgodne z założeniami.”	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu ocena skuteczności leczenia będzie dokonywana na podstawie uzyskania odpowiedzi 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.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, badania jednoramienne badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie; <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..”</p>	„Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.”	Brak uwag
Inne kryteria	<p>„Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.”</p>	„Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski i angielski.”	Brak uwag

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z dwoma komparatorami (tofacytynibem i tocilizumabem), wnioskodawca przeprowadził kolejny przegląd systematyczny w celu odnalezienia badań, na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (PLC). Kryteria selekcji tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z TOF i TCZ

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odnotowano niepowodzenie leczenia inbitorami TNF-alfa. Komentarz: 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).”	„Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na RZS o nasileniu łagodnym.”	W kryteriach włączenia do programu lekowego określono, iż kwalifikują się do niego pacjenci z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby, bądź w przypadku pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR po niepowodzeniu terapii metotreksatem.. Do badań włączonych do analizy klinicznej kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia 1 csDMARD. Z uwagi na powyższe, oceniane kryteria włączenia mogą być szersze niż populacja docelowa z wniosku.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> „tocilizumab – dawkowanie zgodne z ChPL RoActemra; tofacytynib – dawkowanie zgodne z ChPL Xe janz” 	„Inna niż wymienione.”	Brak uwag
Komparatory	„Leki z grupy csDMARDs”	„Nie zgodne z założonymi.”	Brak uwag
Punkty końcowe	„Punkty końcowe umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z BAR, tj. punkty końcowe spójne z ocenianymi w badaniach dla BAR.”	„Nie zgodne z założonymi.”	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	„opracowania wtórne, badanie jednoramienne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.”	Brak uwag
Inne kryteria	„Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.”	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski i angielski.”	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania w bazach głównych podano 18.12.2020 r. Ponadto wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach dodatkowych (strony internetowe: FDA, EMA, URPLWMIpB oraz ADRReports) w celu odnalezienia publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy oraz pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa (data wyszukiwania 21.12.2020 r.). Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register) oraz piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych publikacjach.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BAR z TOF i TCZ, wnioskodawca zdecydował o wykonaniu drugiego przeglądu systematycznego w celu odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Wyszukiwanie to przeprowadzono 21.12.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy w zakresie ocenianej interwencji zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). 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 badania:

1. W ramach dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu w I linii wnioskowanego programu lekowego:
 - I4V-MC-JADA (publikacje Keystone 2015, Peterfy 2019) – badanie RCT fazy IIb z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX. W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR w dawce 1 mg, 2 mg, 4 mg i 8 mg na dobę + csDMARDs oraz PLC+csDMARDs do 12 tygodni. Po 12 tygodniach chorych z grupy BAR 1 mg oraz PLC ponownie randomizowano do grupy chorych otrzymujących BAR 2 mg/2 razy na dobę lub BAR 4 mg/raz na dobę. W związku z tym w analizie przedstawiono wyniki tylko dla 12-tygodniowego okresu obserwacji;
 - RA-BUILD (publikacje Emery 2017, Dougados 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Thudium 2020) – badanie RCT III fazy z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR w dawce 4 mg/dobę + csDMARDs oraz PLC+csDMARDs w maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie;
 - RA-BEAM (publikacje Keystone 2017, Taylor 2017, Kremer 2018, Van Vollenhoven 2018, Fautrel 2019 i Michaud 2019) – badanie RCT III fazy z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia MTX. W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR w dawce 2 i 4 mg na dobę + csDMARDs oraz PLC+csDMARDs. W analizie przedstawiono wyniki dla 24-tyg. okresu obserwacji ponieważ po 24 tygodniach chorym z grupy PLC+csDMARDs zmieniano leczenie na BAR+csDMARDs;
2. W ramach dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania baricytynibu w II i dalszych liniach wnioskowanego programu lekowego:
 - RA-BEACON (publikacje Genovese 2016, Smolen 2016) – badanie RCT III fazy z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 biologicznym DMARDs (bDMARDs). W badaniu porównywano skuteczność leczenia BAR w dawce 2 mg i 4 mg na dobę + csDMARDs oraz PLC+csDMARDs po 24 tygodniach obserwacji.

W ramach przeprowadzonego przeglądu, wnioskodawca nie odnalazł doniesień naukowych pozwalających na bezpośrednie porównanie baricytynibu z komparatorami przyjętymi w II i dalszych liniach wnioskowanego PL (TOF i TCZ). W związku z tym przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny, w ramach którego zidentyfikowano i włączono do analizy 2 badania, które umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera z wykorzystaniem wspólnego komparatora (PLC+csDMARDs):

- RADIATE (publikacje Strand 2012, Emery 2008) – badanie RCT, podwójnie zaślepienie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w porównaniu z placebo w populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 biologicznym DMARDs w 24-tyg. okresie obserwacji;
- ORAL Step (publikacje Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Schoeman 2016) – badanie RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w porównaniu z placebo w populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 biologicznym DMARDs w 6-mies. okresie obserwacji;

W ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (długookresowa ocena stosowania) włączono 1 badanie jednoramienne: RA-BEYOND (dotyczyło ono pacjentów, którzy ukończyli badania: RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD oraz RA-BEACON bez konieczności zastosowania leczenia ratunkowego). W analizie klinicznej przedstawiono wyniki tego badania dla 148-tyg. okresu obserwacji.

Ponadto odnaleziono 3 badania z zakresu analizy efektywności praktycznej baricytynibu:

- Fitton 2020 – badanie obserwacyjne z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności. W większości chorzy stosowali wcześniej terapie celowane (podano informację, że 14,5% chorych nie stosowało wcześniej terapii celowanej), w tym 13% chorych stosowało wcześniej tylko inhibitory TNF-alfa. Większość chorych stosowało więcej niż jedną klasę leków. Ponad połowa chorych (53,6%) otrzymywała wcześniej inhibitor IL-6;
- Guidelli 2020 – badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności. W badaniu oddzielnie analizowano podgrupę chorych wcześniej stosujących bDMARDs (średnia liczba wcześniej stosowanych bDMARDs wynosiła ok. 3 leki) oraz podgrupę chorych nigdy nieleczonych bDMARDs;

- Spinelli 2020 – badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne z udziałem populacji chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności. W badaniu 84,7% chorych leczonych było wcześniej bDMARDs.

Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował łącznie 25 przeglądów systematycznych (Cantini 2020, Fakhouri 2020, Kerschbaumer 2020, Kerschbaumer 2020a, Lee 2020, Lee 2020a, Lee 2020b, Olivera 2020, Pope 2020, Sepriano 2020, Sung 2020, Wang 2020, Bechman 2019, CADTH CRR 2019, Choy 2019, Jegatheeswaran 2019, Qiu 2019, Xie 2019, Bae 2018, Emery 2018, Huang 2018, Kunwar 2018, Bergrath 2017, Chatzidionysiu 2017, Lee 2017) spełniających kryteria włączenia. Publikacje te włączono do analizy klinicznej jako dodatkowe źródła informacji o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania baricytynibu we wnioskowanej populacji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RA-BEACON (Genovese 2016, Smolen 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	Randomizowane międzynarodowe, wielośrodkowe badanie fazy III, podwójnie zaślepione z dodatkowym zaślepieniem (double dummy); <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie (po ukończeniu badania chorzy mogli wziąć udział w długoterminowym badaniu lub byli poddani dodatkowej obserwacji przez około 28 dni) <u>Interwencja:</u> BAR w dawce 4 mg otrzymywany doustnie raz na dobę. PLC raz na dobę W czasie badania chorzy stosowali dodatkowe leki: <ul style="list-style-type: none"> • MTX – 84,7% chorych w grupie BAR 4 mg oraz 81,3% chorych w grupie PLC; • GKS – 54,2% chorych w grupie BAR 4 mg oraz 65,9% chorych w grupie PLC; • hydroksychlorochinę; • SSZ, LEF, AZA; • NLZP; • leki przeciwbólowe; • kwas foliowy. 	<u>Kryteria włączenia (główne):</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznany RZS, zgodnie z kryteriami ACR/EULAR 2010; • RZS o aktywności umiarkowanej lub wysokiej, definiowane jako obecność co najmniej 6/68 tkliwych stawów i co najmniej 6/66 obrzękniętych stawów, przy czym staw leczony chirurgicznie, nie jest uwzględniany; • oznaczenie stężenia CRP lub hsCRP wynoszące $\geq 1 \times$ GGN (poziom białka C-reaktywnego w surowicy wynoszące ≥ 3 mg/l), na podstawie najnowszych danych (jeśli są dostępne); • stosowanie ≥ 1 inhibitora TNF-alfa (np. infliksymabu, certolizumabu, golimumabu, etanerceptu, adalimumabu) w wywiadzie oraz; • przerwanie leczenia z uwagi na niewystarczającą skuteczność lub utratę skuteczności przy dawce i czasie trwania, które zgodnie z lokalną praktyką kliniczną są uznawane za akceptowalne dla odpowiedniej oceny odpowiedzi klinicznej (w opinii badacza, po ≥ 3 miesiącach); • przerwanie leczenia z uwagi na nietolerancję leczenia (w opinii badacza); • stosowanie ≥ 1 csDMARD przez co najmniej 12 tygodni przed przystąpieniem do badania w dawce, którą zgodnie z lokalną praktyką kliniczną uznaje się za dopuszczalną do odpowiedniej oceny odpowiedzi klinicznej w wywiadzie, zgodnie z następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> • stabilna, niezmienna dawka MTX wynosząca 7,5-25 mg/ tydzień p.o. (lub równoważna dawka i.v.) przez co najmniej 8 tygodni przed przystąpieniem do badania; dawka MTX powinna pozostać stabilna przez cały czas trwania badania i może być dostosowywana jedynie ze względów bezpieczeństwa; • w przypadku chorych rozpoczynających badanie przy terapii MTX w dawce <15 mg/tydzień, musi istnieć wyraźna dokumentacja medyczna, że wyższe dawki MTX nie były tolerowane lub że dawka MTX jest najwyższą dopuszczalną dawką w oparciu o lokalne wytyczne praktyki klinicznej; • w przypadku chorych rozpoczynających badanie, którzy otrzymują następujące 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów osiagających odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ocena remisji aktywności choroby; • ocena występowania niskiej aktywności chorych; • ocena występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR; • ocena aktywności choroby; • ocena zmiany wskaźników ostrej fazy; • ocena obrzęknięcia i bolesności stawów; • ocena porannej sztywności stawów; • ocena progresji radiologicznej; • ocena natężenia bólu; • ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI; • ocena nasilenia zmęczenia; • ocena jakości życia wg formularza SF-36; • ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>DMARD, dawka musi być stabilna przez co najmniej 8 tygodni przed przystąpieniem do badania i nie należy przekraczać podanej dawki: hydroksychlorochina do 400 mg/dobę; sulfasalazyna do 3000 mg/dzień; leflunomid do 20 mg/dobę; azatiopryna do 150 mg/dzień lub 2 mg/ kg/dzień.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków biologicznych w wywiadzie, takich jak etanercept, anakinra, infliksymab, tocilizumab, certolizumab, adalimumab, golimumab, abatacept lub rytuksymab w ciągu 28 dni od planowanej randomizacji (stosowanie rytuksymabu należało przerwać ≥ 6 miesięcy przed randomizacją); • stosowanie kortykosteroidów w dawkach >10 mg/dzień prednizonu (lub odpowiedn ka) lub niestabilnego schematu dawkowania kortykosteroidów w ciągu 2 tygodni od włączenia do badania lub w ciągu 6 tygodni od planowanej randomizacji; • rozpoczęcie leczenia NLPZ lub przyjmowanie niestabilnego schematu dawkowania NLPZ w ciągu 2 tygodni od włączenia do badania lub w ciągu 6 tygodni od planowanej randomizacji (w przypadku, gdy stosowanie NLPZ jest przeznaczone do leczenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS); • przyjmowanie jednocześnie MTX, hydroksychlorochiny i sulfasalazyny; • rozpoczęcie leczenia fizjoterapeutycznego na 2 tygodnie przed przystąpieniem do badania; • stosowanie kortykosteroidów pozajelitowych podawanych domięśniowo lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed przystąpieniem do badania lub w ciągu 6 tygodni przed planowaną randomizacją lub możliwa konieczność pozajelitowego wstrzyknięcia kortykosteroidów w trakcie badania; • aktywna f bromialgia w wywiadzie, która zdaniem badacza utrudniałaby odpowiednią ocenę aktywności RZS; • rozpoznane systemowe stany zapalne inne niż RZS, takie jak, ale nie ograniczone do: młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, spondyloartropatia, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, łuszczycowe zapalenie stawów lub aktywne zapalenie naczyń (chorzy na wtórny zespół Sjogrena nie są wykluczeni); • rozpoznany zespół Felty'ego; • jakakolwiek poważna operacja ciągu 8 tygodni przed przystąpieniem do badania lub konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w czasie trwania badania, która w opinii badacza w porozumieniu z firmą Lilly lub osobą przez nią wyznaczoną stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego; • zawał mięśnia sercowego, niestabilna choroba niedokrwienna serca, udar lub niewydolność serca IV stopnia według kryteriów NYHA w wywiadzie, w ciągu 12 tygodni od włączenia do badania; • zaburzenia sercowo-naczyniowe, oddechowe, wątrobowe, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, hematologiczne, neurologiczne lub neuropsychiatryczne lub 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>jakiegokolwiek inne poważne i/lub niestabilne schorzenia w wywiadzie, które w opinii badacza mogą stanowić ryzyko podczas przyjmowania badanego produktu lub ingerować w interpretację danych;</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość eGFR oznaczona na podstawie kreatyniny w surowicy przy użyciu metody MDRD wynosząca <40 ml/min/1,73m²; przewlekła choroba wątroby w wywiadzie, przy stężeniu AspAT lub AlAT wynoszącym >1,5 × GGN lub stężeniu bilirubiny całkowitej wynoszącej ≥1,5 × GGN; choroba limfoproliferacyjna (aktywna lub przebyta) lub oznaki/objawy wskazujące na chorobę limfoproliferacyjną, w tym limfadenopatię lub splenomegalię; lub aktywna pierwotna lub nawracająca choroba złośliwa; lub stan remisji przez <5 lat w przypadku klinicznie istotnego nowotworu złośliwego; klinicznie poważne zakażenie wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pasożytnicze, w czasie <30 dni przed przystąpieniem do badania; zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie; <p><u>Populacja:</u> Grupa badana BAR 4 mg/dobę: N=177; Grupa kontrolna PLC: N=176.</p>	
<p>RA-BUILD (Emery 2017, Dougados 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<p>Randomizowane międzynarodowe, wielośrodkowe badanie fazy III, podwójnie zaślepione z grupami równoległymi; <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie <u>Interwencja:</u> BAR w dawce 4 mg otrzymywany doustnie raz na dobę. PLC raz na dobę W czasie badania chorzy otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> MTX – 173 (76,2%) chorych z grupy BAR+csDMARD, a w grupie PLC+csDMARD 168 (73,7%) chorych (odsetek dotyczy chorych stosujących tylko MTX i chorych stosujących także inne leczenie wspomagające) inne csDMARDs (w stałych dawkach); NLPZ; leki przeciwbólowe; kortykosteroidy (w dawce ≤10mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu). 	<p><u>Kryteria włączenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie aktywnego RZS (≥6 tkliwych stawów z 68 ocenianych, ≥6 obrzękniętych stawów z 66 ocenianych, stężenie CRP ≥3,6 mg/l (GGN wynosi 3,0 mg/l); niewystarczająca odpowiedź na leczenie (pomimo wcześniejszej terapii) lub nietolerancja na ≥1 csDMARDs; stosowanie przez co najmniej 12 tygodni csDMARDs (maksymalnie dwóch), w tym przez co najmniej 8 tygodni (poprzedzających włączenie do badania) stałych dawek tych leków – dotyczy chorych stosujących csDMARDs; odnotowane niepowodzenie, nietolerancja lub występowanie przeciwwskazania do stosowania csDMARDs udokumentowane przez badacza podczas wywiadu – dotyczy chorych niestosujących csDMARDs. Wymagano, aby terapia csDMARDs zakończyła się nie później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu.; stosowanie glikokortykosteroidów (≤10 mg/dobę) w stałych dawkach przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją, a następnie do końca trwania badania. Dawkę można było zwiększać o ≤10 mg/dobę po zastosowaniu terapii ratunkowej. <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie biologicznego DMARD w wywiadzie; nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiagających odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20 <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena remisji aktywności choroby; ocena występowania niskiej aktywności chorych; ocena występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR; ocena aktywności choroby; ocena zmiany wskaźników ostrej fazy; ocena obrzęknięcia i bolesności stawów; ocena porannej sztywności stawów; ocena progresji radiologicznej; ocena natężenia bólu; ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI; ocena nasilenia zmęczenia;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne choroby współistniejące, w tym zakażenia w wywiadzie. <p><u>Populacja:</u> Grupa badana BAR 4 mg/dobę: N=227; Grupa kontrolna PLC: N=228.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia wg formularza SF-36; • ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D; • profil bezpieczeństwa.
<p>RA-BEAM (Taylor 2017, materiały niepublikowane) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly Incyte</p>	<p>Randomizowane międzynarodowe, wielośrodkowe badanie III fazy, podwójnie zaślepione, z próbą kontrolną.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> BAR vs PLC: <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> I etap: 24 tyg. II etap: 24 - 52 tyg. III etap: przedłużona obserwacja chorych – 28 dni</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa BAR: BAR p.o. 4 mg raz/dobę + PLC s.c. raz/2 tyg. Grupa PLC: PLC p.o. raz/dobę + PLC s.c. raz/2 tyg. → po 24. tyg. BAR p.o. 4 mg raz/dobę + PLC s.c. raz/2 tyg.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali <u>leczenie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX (>99%); • hydroksychlorochinę, sulfasalazynę, chlorochinę, bucylaminę otrzymywało nie więcej niż 10% chorych w poszczególnych, badanych grupach. <p>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.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 wyniako 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 anty-CCP (aCCP). <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p><u>Populacja:</u> 1307* Grupa BAR 4 mg/dobę: 487 Grupa ADA: 330 Grupa PLC: 488</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg ACR20 (w 12 tyg.), <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>RADIATE (Strand 2012, Emery 2008) <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann, La Roche</p>	<p>Wielośrodkowe RCT III fazy, podwójnie zaślepione, Hipoteza typu <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TCZ 8mg/kg co 4 tyg. +MTX • TCZ 4 mg/kg co 4 tyg. +MTX • PLC+MTX <p>MTX podawano w stałej dawce, 10-25 mg/tydz. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali foliany.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • umiarkowane albo ciężkie RZS, aktywne przez co najmniej 6 miesięcy RZS trwające ≥ 6 mies., ale < 15 lat; • brak odpowiedzi na leczenie bądź brak tolerancji co najmniej jednego leku z grupy antagonistów TNF w czasie ostatniego roku przyjmowanie MTX przez ≥ 6 mies. w stabilnej dawce ≥ 10 mg/tydz. przez ≥ 2 mies. przed badaniem; • SJC ≥ 6; • TJC ≥ 8; • CRP > 1,0 mg/dL a bo OB > 28 mm/godz.; • zaprzestanie stosowania etanerceptu (≥ 2 tyg.), infliksimabu albo adalimumabu (≥ 8 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20, <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 i ACR70, • zmiana aktywności choroby w skali DAS28, • ocena stanu niesprawności w skali HAQ,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>tyg.), leflunomidu (≥ 12 tyg.) i csDMARDs za wyjątkiem MTX przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia z zastosowaniem leków zmniejszających liczbę komórek (ang. cell depleting agents); • niestabilny stan kliniczny; • inna niż RZS choroba zapalna w wywiadzie albo klasa funkcyjna RZS = 4; • nowotwór a bo nawracające infekcje w wywiadzie; • pierwotny a bo wtórny niedobór odporności; • poziom hemoglobiny $< 8,5$ g/dL; leukopenia, neutropenia, trombocytopenia; • nieprawidłowa czynność wątroby; • poziom TG > 10 mmol/L; • aktywna gruźlica, WZW typu B albo C. <p><u>Populacja włączona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TCZ 8mg/kg N=175 • TCZ 4 mg/kg N=163 • PLC N=160 <p>Liczba wcześniej stosowanych inhibitorów TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – TCZ – 50%, PLC – 42% • 2 – TCZ – 32%, PLC – 44% • 3 – TCZ – 18%, PLC – 14% 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wg kryteriów EULAR, • zmiana poziomu CRP, Hb; ocena OB, • bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane, infekcje, reakcje związane z infuzjami.
<p>ORAL Step (Burmester 2013, Strand 2015, Charles-Schoeman 2016)</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, Hipoteza typu <i>superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: 6 mies.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOF 10 mg 2 razy dziennie • TOF 5 mg 2 razy dziennie • PLC <p>W czasie badania chorzy i otrzymywali dodatkowe leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX (w stabilnych dawkach 7,5–25 mg/tydzień, doustnie lub pozajelitowo) – wszyscy chorzy; • leki przeciwmalaryczne – w grupie TOF 12 (9,0%) chorych, w grupie PLC 5 (3,8%) chorych; • NLPZ; • selektywne inhibitory COX-2; • glikokortykosteroidów (dawka ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu) – w grupie TOF 85 (63,9%) chorych, w grupie PLC 83 (62,9%) chorych; • leki obniżające poziom lipidów – w grupie TOF 2 (1,5%) chorych, w grupie PLC 4 (3,0%) chorych. 	<p><u>Kryteria włączenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznanie aktywnego RZS o nasileniu umiarkowanej lub wysokiej aktywności na podstawie kryteriów ACR 1987; • odnotowanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie ≥ 1 inh bitorem TNF-alfa; • stosowanie doustnie lub dożylnie MTX przez ≥ 4 miesiące przed otrzymaniem pierwszej dawki zaplanowanego leczenia. Dawki MTX musiały być stabilne przez co najmniej 6 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki przypisanego leczenia. <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe lub nawracające zakażenia, w tym zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> w postaci utajonej lub nieodpowiednio leczonej; • nowotwór złośliwy obecnie lub odnotowany w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego lub usuniętego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry bez przerzutów lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>; • nieprawidłowe wyn ki parametrów: • hemoglobina poniżej 90,0 g/l; • hematokryt poniżej 30%; • liczba białych krwinek poniżej $3,0 \times 10^9/l$; • bezwzględna liczba neutrofilii mniej niż $1,2 \times 10^9/l$; • liczba płytek krwi mniejsza niż $100 \times 10^9/l$; • szacunkowa szybkość przesączania kłębuszkowego poniżej 40 ml/min; • całkowita aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) ponad 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN) w badaniu przesiewowym 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów ACR20, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby; • ocena w skali DAS28; • odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR; • ocena natężenia bólu; • ocena aktywności choroby (ocena chorego); • ocena jakości życia: • ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI; • ocena jakości życia wg formularza SF-36; • ocena funkcjonalna chorych wg formularza FACIT-F; • ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Populacja: <ul style="list-style-type: none"> • TOF 10mg N=134 • TOF 5 mg N=133 • PLC N=132 	

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

Skróty: RCT – badanie randomizowane, ADA – adalimumab, BAR – baricytynib, TOC – tocilizumab, TOF – tofacytynib; RTX – rytuksymab; PLC – placebo; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; MTX – metotreksat; TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor); IL-6 – szlak interleukiny 6; ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism; ACR 20 – osiągnięcie poprawy 20% wg kryteriów ACR; DAS 28 – wariant wskaźnika aktywności choroby (Disease Activity Score); SDAI - Simplified Disease Activity Index; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RF – czynnik reumatoidalny (rheumatoid factor); CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein); GGN – górna granica normy, AST - aminotransferaza asparaginianowa, ALT - aminotransferaza alaninowa, VAS – wizualna analogowa skala bólu, csDMARDs – konwencjonalne syntetyczne leki antyreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, GFR – klirens kreatyniny, MRI – badanie rezonansem magnetycznym, bDMARDs – biologiczne antyreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby, HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index, GKS – glikokortykosteroidy, SSZ – sulfasalazyna, LEF – leflunomid, AZA – azatiopryna, NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, RTG – badanie rentgena, aCCP - przeciwciała antycytrulinowe, OB/ESR - odczyn Biernackiego, SJC - liczba obrzękniętych stawów, TJC - liczba tkliwych stawów, WZW – wirusowe zapalenie wątroby, FACIT-F – skala The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy,

Szczegółowy opis wskazanych badań pierwotnych znajduje się w rozdziale 7.7 AKL wnioskodawcy. Charakterystyki przeglądów systematycznych zostały opisane w rozdziale 7.5 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 włączonych do analizy badań randomizowanych (I4V-MC-JADA, RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON, RADIATE, ORAL Step) oceniono w skali Jadad, a ryzyko błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Badanie RA-BEYOND oraz badania efektywności praktycznej Fitton 2020, Guidelli 2020 i Spinelli 2020 oceniono w skali NICE. Natomiast, przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z kryteriami Cook i AMSTAR. Szczegółowa ocena badań pierwotnych i wtórnych włączonych do AKL znajduje się w rozdziałach 3.9, 7.6 i 7.7 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Poniższa tabela przedstawia stanowisko z AKL wnioskodawcy. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Ocena błędu systematycznego badań pierwotnych wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityków 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
I4V-MC-JADA	niskie	b. d.	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RA-BUILD	niskie	b. d.	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RA-BEACON	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
RADIATE	niskie	b. d.	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ORAL Step	niskie	b. d.	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Skróty: b.d. – brak danych

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- w badaniach dla BAR dane odczytywano z wykresów. Należy jednak mieć na uwadze, że w przypadku większości wyników autorzy wskazali jednocześnie p-wartość dla porównania BAR vs PLC, co umożliwiło wiarygodne określenie istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami;
- homogeniczność badania RA-BEACON oraz badań dla komparatorów w zakresie wcześniejszego leczenia bDMARDs innymi niż inhibitory TNF-alfa oceniono jako niską. W przypadku badania RA-BEACON 37,9% chorych w grupie BAR oraz 35,2% chorych w grupie PLC stosowało uprzednio terapię biologiczną inną niż inhibitory TNF-alfa. W przypadku badania ORAL Step odsetek ten był ponad dwukrotnie mniejszy i wynosił odpowiednio 15,8% w grupie TOF oraz 10,6% w grupie PLC. W przypadku badania RADIATE odsetek chorych stosujących takie terapie nie jest możliwy do precyzyjnego określenia, natomiast biorąc pod uwagę brak takich danych w charakterystyce chorych na początku badania, a także kryteria włączenia w badaniu można przypuszczać, że chorzy nie stosowali wcześniej innych bDMARDs niż inhibitory TNF-alfa. Można zatem stwierdzić, że populacja chorych w badaniu RA-BEACON była bardziej obciążona pod względem wcześniejszego leczenia niż w przypadku badań dla komparatorów. Ta rozbieżność faworyzuje grupę komparatora, dlatego zachowane zostało podejście konserwatywne;
- w przypadku porównania pośredniego BAR vs TOF okres obserwacji dla badania RA-BEACON wynosił 12 tygodni, natomiast w przypadku badania ORAL Step około 13 tygodni (3 miesiące). W opinii analityków różnicę w okresach obserwacji pomiędzy badaniami można uznać za niewielką;
- podczas wykonywania porównania oceny skuteczności BAR vs TCZ odnotowano znaczny stopień heterogeniczności grup kontrolnych, jednak nie zidentyfikowano jednoznacznie czynnika wpływającego na kształt wyników uzyskiwanych w grupach chorych stosujących PLC. W przypadku większości punktów końcowych efekt leczenia w grupie kontrolnej w badaniu RA-BEACON dla BAR był wyższy niż w przypadku badania RADIATE dla TCZ, co wpłynęło na zmniejszenie różnicy w częstości występowania remisji choroby pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w badaniu RA-BEACON. Ponadto w przypadku odpowiedzi na leczenie wg DAS28 autorzy publikacji Emery 2008 (badanie RADIATE) raportowali częstość występowania tego punktu końcowego w sposób niejasny – nie przedstawiono informacji, czy ocena dokonana została na podstawie poziomu CRP czy OB.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zgodnie z treścią zaproponowanego programu lekowego ocena odpowiedzi na leczenie w ramach PL będzie przeprowadzana z użyciem skal DAS, DAS28 lub SDAI, natomiast w badaniach włączonych do analizy klinicznej głównym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie w skali ACR20, natomiast punktami drugorzędowymi były skale SDAI, CDAI oraz DAS28-CRP i DAS28-OB.
- Remisja choroby wyrażana skalą DAS28-CRP oraz DAS28-OB zgodnie z badaniem RA-BEAM oraz RA-BUILD była osiągana 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.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BAR z TCZ i TOF;
- na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla okresu obserwacji dłuższego niż 12 tygodnie (w przypadku porównania z TOF) oraz 24 tygodnie (w przypadku porównania z TCZ) ze względu na brak wspólnej referencji (PLC). Należy jednak mieć na uwadze, że stosowanie leczenia csDMARDs w populacji chorych o umiarkowanej do wysokiej aktywności w długiej perspektywie czasu można uznać za leczenie suboptymalne, zatem prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PLC+csDMARDs jest problematyczne ze względów etycznych;
- nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania BAR względem TCZ podawanym w postaci podskórnej. Odnaleziono jednak badanie SUMMACTA, które zakładało podejście do testowanej hipotezy badawczej mające na celu wykazanie, że TCZ s.c. jest nie mniej skuteczny niż TCZ i.v. (hipoteza non-inferiority). Analiza wyników odpowiedzi wg ACR20 potwierdziła hipotezę o tym, iż TCZ s.c. jest nie mniej skuteczny w porównaniu do TCZ i.v. w czasie 24 tygodni [Burmester 2014, Burmester 2016];
- w przypadku oceny skuteczności i bezpieczeństwa BAR w populacji chorych po niepowodzeniu terapii csDMARDs większość wyników została przedstawiona dla populacji ogólnej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji nie uwzględnił wszystkich refundowanych w ocenianym wskazaniu opcji terapeutycznych (tj. stosowanych w II linii leczenia programu lekowego inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu);
- Dostępne w analizie klinicznej wnioskodawcy dane mogą dotyczyć szerszej populacji chorych niż wnioskowana (tj. chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs);
- Brak długoterminowych danych dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z TOF i TCZ.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia baricytynibu wśród chorych na RZS w odniesieniu do dwóch populacji:

- pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby leczonych w I linii leczenia w programie lekowy B.33, w której przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania skuteczności BAR z obecnie stosowanymi csDMARDs,
- pacjentów z umiarkowaną i wysoką aktywnością choroby leczonych w II linii i kolejnych liniach programu lekowego B.33 (czyli po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem), w której przedstawiono wyniki porównania pośredniego BAR z TOF i z TCZ metodą Buchera poprzez wspólny komparator (PLC).

W związku z tym, że wnioskowaną populacją w ramach I linii leczenia w programie są chorzy z RZS o umiarkowanej aktywności po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma csDMARDs (lub pacjenci po niepowodzeniu terapii metotreksatem w przypadku występowania czynników złej prognozy) dane przedstawione w AKL wnioskodawcy dotyczą szerszej populacji chorych niż wnioskowana. Wyniki odnoszą się do populacji pacjentów z umiarkowaną i wysoką aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs. Jeżeli w analizie nie podano inaczej, wyniki dotyczą całej populacji uwzględnionej w badaniach (bez wyodrębnienia podgrupy chorych po ≥ 2 csDMARDs lub podgrupy z umiarkowaną aktywnością choroby).

Przedstawiano wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Pogrubioną czcionką podano wyniki istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zamieszczono definicje punktów końcowych przedstawionych w analizie klinicznej oraz określenia ich istotności klinicznych.

Tabela 15. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian / Istotność kliniczna
Odpowiedź ACR 20/50/70	<p>Odpowiedź na leczenie oceniana jest jako zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólna aktywność choroby w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby); ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby); natężenie bólu w ocenie chorego (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większym natężeniu bólu); stopień niepełnosprawności (oceniany za pomocną wskaźniką HAQ-DI w skali od 0 do 3, gdzie wyższy wynik świadczy o cięższej niepełnosprawności); stężenie wskaźników ostrej fazy (CRP lub OB). 	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 i ACR70 świadczy o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia, wykazano również korelację względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS28.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
Wskaźnik DAS28	<p>Na wynik wskaźnika DAS28 składa się dokonanie przez badacza oceny następujących parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczby tkliwych i obrzękniętych stawów (28 stawów); wartości ESR/stężenia CRP; ogólnej ocena aktywności choroby ocenionej przez chorego. 	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność choroby świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Skalę DAS28 należy uznać za istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ służy do oceny istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Skala DAS28 została poddana walidacji z kryteriami radiologicznej oceny postępów choroby i funkcjonowaniem fizycznym (wskaźnikiem Mallaya, HAQ i siłą chwytu). Została ona uznana za skuteczne narzędzie służące do oceny aktywności RZS.</p> <p>Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt.</p>
Wskaźnik CDAI (kliniczny wskaźnik aktywności choroby)	<p>Aktywność choroby oceniano na podstawie liczby bolesnych stawów (z 28 poddanych ocenie) oraz ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego i w ocenie lekarza (w skali VAS o wartościach od 1 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o większej aktywności choroby).</p> <p>Aktywność choroby w zależności od wartości w skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≤2,8 – remisja choroby; ≤10 – niska aktywność choroby. 	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność na podstawie skali CDAI choroby świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Wynik w skali CDAI jest prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Jako remisję choroby określa się uzyskanie ≤2,8 pkt w skali CDAI. Wartości odcięcia MCID poprawy wynoszą 12 pkt (u chorych z wysoką aktywnością choroby na początku leczenia, tj. CDAI >22 pkt), 6 pkt (u chorych z początkową umiarkowaną aktywnością choroby, tj. CDAI w zakresie 10-22 pkt) oraz 1 pkt (u chorych z niską aktywnością choroby na początku terapii, tj. CDAI <10 pkt).</p>
Wskaźnik SDAI	<p>Za pomocą wskaźnika SDAI ocenia się liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów spośród 28 zawartych we wskaźniku DAS28. Wskaźnik SDAI stanowi algebraiczną sumę: liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wartości CRP, aktywności choroby wg chorego oraz aktywność choroby wg lekarza.</p> <p>Wyniki w skali mieszczą się w zakresie od 0,1 do 86,0 pkt. Aktywność choroby w zależności od wartości w skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≤3,3 – remisja choroby; 	<p>Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono remisję / niską aktywność choroby wg skali SDAI świadczy o większej skuteczności leczenia. Niższy osiągnięty wynik (większa zmiana względem wartości początkowej) świadczy o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Skalę SDAI uznaje się za zwalidowane narzędzie o wyraźnej korelacji ze skalą DAS28.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. Natomiast jako remisję choroby określa się uzyskanie ≤3,3 pkt w skali SDAI.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian / Istotność kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> ≤11 – niska aktywność choroby. 	
Ocena aktywności choroby i bólu w skali VAS	<p>Za pomocą skali VAS o wartościach od 1 do 100 oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólną aktywność choroby w ocenie chorego; ogólną aktywność choroby w ocenie lekarza; natężenia bólu w skali VAS; zmiany w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych; częstości występowania granicy pozostającego bólu równej ≤40, ≤20 i ≤10 mm; częstości występowania redukcji bólu w skali VAS o ≥30%, ≥50% i ≥70%. 	<p>Im niższy wynik w skali VAS (co odpowiada mniejszej aktywności choroby), tym leczenie jest skuteczniejsze.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
Wskaźniki ostrej fazy (CRP)	<p>Na podstawie zmiany wskaźnika CRP i OB względem wartości początkowych oceniano nasilenie stanu zapalnego u chorego. Fizjologiczne stężenie CRP u zdrowych ludzi mieści się w przedziale 0,2-2 mg/l. Rozpiętość wartości referencyjnych CRP dla rozpoznawania ostrych zapaleń mieści się w przedziale 0-10 mg/l.</p>	<p>Niższy wynik świadczy o mniejszym nasileniu stanu zapalnego, tj. o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Ocena poziomu wskaźników ostrej fazy oraz stanu zapalnego jest prawdopodobnie istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
Skala NRS - ocena porannego bólu / sztywności stawów i zmęczenia	<p>Za pomocą skali NRS (na podstawie prowadzonych przez chorego elektronicznych dzienników) oceniano m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> najgorsze uczucie bolesności stawów; nasilenie porannej sztywności stawów; nasilenie zmęczenia. <p>Wartość 0 oznaczała brak bólu/sztywności stawów lub zmęczenia, a wartość 10 – najgorszy możliwy ból/sztywność stawów lub zmęczenie.</p>	<p>Niższy wyn k świadczy o mniejszym natężeniu bólu/sztywności stawów lub zmęczeniu, tj. o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Za klinicznie istotne uznano zmniejszenie wyn ku o 2 punkty lub o 30% w skali NRS.</p>
Wskaźnik HAQ-DI³	<p>Wskaźnik HAQ-DI służy do oceny funkcjonowania fizycznego (niepełnosprawności) chorego i jest on elementem ocenianym w ramach kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ, ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>). Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3)</p> <p>Niepełnosprawność u chorych oceniano na podstawie odsetka chorych z poprawą wyn ku wyżej opisanego wskaźnika HAQ-DI o ≥0,22 pkt lub ≥0,3 pkt.</p> <p>Wartości wskaźnika wyraża się w skali od 0 do 3 pkt.</p>	<p>Niższy wynik świadczy o niższym stopniu niepełnosprawności (lepszej jakości życia), tj. o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Za minimalną istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o ≥0,22 pkt.</p>
Kwestionariusz SF-36⁴	<p>Miernik jakości życia związanej ze zdrowiem zgłaszany przez chorych. Składa się z 36 pytań obejmujących 8 dziedzin zdrowia: funkcjonowanie fizyczne, ból ciała, ograniczenia roli spowodowane problemami emocjonalnymi, ogólne postrzeganie zdrowia, zdrowie psychiczne, funkcje społeczne i witalność. Każda domena jest oceniana poprzez zsumowanie poszczególnych pozycji i przekształcenie wyn ków w skalę od 0 do 100.</p>	<p>Wyższe wyniki świadczą o lepszym stanie zdrowia lub funkcjonowaniu, tj. o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) wynosząca 5 została użyta do oceny klinicznego znaczenia zmian w punktacji SF-36 (zarówno w zakresie domen, jak i składników), a także wykonano analizę wrażliwości z MCID równym 2,5.</p>
Kwestionariusz EQ-5D	<p>EQ-5D-5L składa się z 2 elementów: opisowego systemu zdrowia respondenta oraz oceny jego aktualnego stanu zdrowia za pomocą skali VAS (punktacja od 0 do 100). System opisowy obejmuje 5 następujących kategorii: mobilność, dbanie o własne zdrowie, zwykłe czynności, ból/dyskomfort</p>	<p>Wyższe wyniki wskazują na wyższą jakość życia chorych tj. świadczą o większej skuteczności leczenia.</p> <p>MID dla kwestionariusza EQ-5D zmienia się w zależności od aktywności i czasu trwania choroby oraz niepełnosprawności fizycznej. Reakcję na zmianę oceniano za pomocą wie kości</p>

³ HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index* – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia

⁴ SF-36, ang. *6-Item Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian / Istotność kliniczna
	<p>oraz lęk/depresja. Każda kategoria oceniana jest na 5 poziomach: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Respondent proszony jest o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie (lub postawienie krzyżyka) w rubryce związanej z najbardziej odpowiednim stwierdzeniem w każdym z 5 wymiarów.</p>	<p>efektu (ES), której wartość od 0,2 do 0,5 jest zwykle uważana za istotną wartość dla MID. Chorzy byli stratyfikowani według wyjściowego DAS28 na grupy remisji, niskiej, umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby, średnie zmiany (SD) w wyniku EQ-5D wynosiły odpowiednio -0,0002 (0,15), 0,017 (0,15), 0,032 (0,13) i 0,58 (0,12) z ES wynoszącym odpowiednio 0,001, 0,11, 0,23 i 0,49.</p> <p>Po stratyfikacji według wartości wyjściowych J-HAQ na grupy z niską (J-HAQ <0,5), umiarkowaną (0,5≤J-HAQ <1,5) i wysoką (J-HAQ ≥1,5) niepełnosprawnością fizyczną, średnie zmiany (SD) w wyniku EQ-5D wynosiły odpowiednio 0,004 (0,13), 0,027 (0,12) i 0,032 (0,13) z ES odpowiednio 0,03, 0,21 i 0,24.</p> <p>Po stratyfikacji według początkowego czasu trwania choroby na grupy <2 lat, 2-5 lat, 5-10 lat i ≥10 lat, średnie zmiany (SD) w wyniku EQ-5D wyniosły odpowiednio 0,043 (0,12), 0,021 (0,16), 0,015 (0,16) i 0,014 (0,16) z ES odpowiednio 0,33, 0,16, 0,09 i 0,08.</p> <p>MID dla kwestionariusza EQ-5D u chorych z wyjściowym DAS28 >3,2, wyjściowym J-HAQ >0,5 i czasem trwania choroby <5 lat wykazano jako równe 0,036 z ES o wartości 0,39</p>
FACIT-F⁵	<p>Zmęczenie u chorych oceniano na podstawie wskaźnika FACIT-F. Skala FACIT-F to składający się z 13 pozycji, specyficzny dla objawów kwestionariusz, oceniający nasilenie zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie chorego w ciągu ostatnich 7 dni. Ocena obejmuje wartości od 0 („w ogóle”) do 4 („bardzo”). Wartość wskaźnika wyraża się w skali 0 – 52.</p>	<p>Wyższy wynik świadczy o mniejszym zmęczeniu (lepszej jakości życia), tj. o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Za klinicznie istotne uznano zmianę o 3-4 pkt. Do oceny istotności klinicznej zmian w punktacji FACIT-F użyto wartości 3,56.</p>

⁵ FACIT F, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych

Porównanie bezpośrednio BAR + csDMARDs vs csDMARDsJakość życia

W badaniach RA-BEAM oraz RA-BUILD oceniano stopień niepełnosprawności na podstawie wskaźnika HAQ-DI. Obserwowane różnice pomiędzy grupami były w każdym przypadku istotne statystycznie na korzyść BAR+csDMARD w porównaniu do grupy PLC+csDMARD. Poprawy wynik wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt oraz o $\geq 0,3$ pkt (zmiana istotna klinicznie) były istotnie statystycznie częściej raportowana w grupie BAR+csDMARD niż w grupie PLC+csDMARD po 24 tygodniach, zarówno w badaniu RA-BEAM, jak i RA-BUILD.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg HAQ-DI (stopień niepełnosprawności)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	n* (%)				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			BAR + csDMARD	N	PLC + csDMARD	N				
poprawa HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt	RA-BEAM	24 tyg.	353 (72,5)	487	220 (45,1)	488	3,21 (2,46; 4,19)	0,27 (0,21; 0,33)	4 (4; 5)	TAK p \leq 0,05
	RA-BUILD		136 (59,9)	227	96 (42,1)	228	2,05 (1,41; 2,99)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK p \leq 0,001
	Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		489 (68,5)	714	316 (44,1)	716	2,62 (1,70; 4,05)	0,23 (0,14; 0,33)	5 (4; 8)	TAK
poprawa HAQ-DI o $\geq 0,30$ pkt	RA-BEAM		325 (66,7)	487	181 (37,1)	488	3,40 (2,62; 4,43)	0,30 (0,24; 0,36)	4 (3; 5)	TAK p \leq 0,05
	RA-BUILD		125 (55,1)	227	84 (36,8)	228	2,10 (1,44; 3,06)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK p \leq 0,001
	Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		450 (63,0)	714	265 (37,0)	716	2,73 (1,70; 4,37)	0,24 (0,13; 0,36)	5 (3; 8)	TAK

* w przypadku badania RA-BUILD liczbę n chorych obliczono na podstawie odsetków przedstawionych przez autorów badania

Średnie zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych również wskazywały na istotną statystycznie poprawę sprawności chorych w grupie BAR+csDMARD w porównaniu z grupą PLC+csDMARD. Różnice pomiędzy grupami po 24 tygodniach były istotne statystycznie niezależnie od statusu uzyskania remisji choroby.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg HAQ-DI (zmiana względem wartości początkowych)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)	IS
			BAR + csDMARD	N	PLC + csDMARD	N		
Zmiana HAQ-DI względem wartości początkowych	RA-BEAM	24 tyg.	-0,62 (0,61)	227	-0,38 (0,62)	228	-0,24 (-0,35; -0,13)	TAK p≤0,001
	RA-BUILD		-0,75 (0,65)	487	-0,35 (0,56)	488	-0,40 (-0,48; -0,32)	TAK p≤0,05
	Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		n/d	714	n/d	716	-0,33 (-0,48; -0,17)	TAK

Po 24 tygodniach leczenia odnotowano również istotnie statystycznie wyższy wynik oceny zmęczenia wg wskaźnika FACIT-F w grupie BAR+csDMARD w porównaniu do grupy PLC+csDMARD, co wskazuje na mniejsze uczucie zmęczenia u chorych stosujących wnioskowaną technologię.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg FACIT-F (odczucie zmęczenia)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	n (%)				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			BAR + csDMARD	N	PLC + csDMARD	N				
poprawa FACIT-F o ≥ 3,56 pkt	RA-BEAM	24 tyg.	317 (65,1)	487	210 (43,0)	488	2,47 (1,91; 3,20)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28 (badanie RA-BEAM)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]								
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]								
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]								
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]								
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]								
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]								
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR (badanie RA-BEAM)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]								
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]								
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]								
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Osiągnięcie remisji i niskiej aktywności choroby

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD po 24 tygodniach terapii, remisję choroby wg wskaźników DAS28-CRP, DAS28-OB, SDAI i CDAI odnotowywano istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów leczonych BAR+csDMARD w porównaniu do grupy PLC+csDMARD.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – remisja aktywności choroby

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali DAS28-CRP <2,6 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	168 (34,5)	487	38 (7,8)	488	6,24 (4,26; 9,12)	0,27 (0,22; 0,32)	4 (4; 5)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i>			75 (33,0)**	227	25 (11,0)**	228	4,01 (2,43; 6,60)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			243 (34,0)	714	63 (8,8)	716	5,34 (3,95; 7,22)	0,25 (0,21; 0,29)	4 (4; 5)	TAK
Wynik w skali SDAI ≤3,3 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	78 (16,0)	487	15 (3,1)	488	6,01 (3,41; 10,61)	0,13 (0,09; 0,17)	8 (6; 12)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i>			34 (15,0)**	227	9 (3,9)**	228	4,29 (2,01; 9,16)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			112 (15,7)	714	24 (3,4)	716	5,36 (3,40; 8,44)	0,12 (0,09; 0,15)	9 (7; 12)	TAK
Wynik w skali CDAI ≤2,8 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	78 (16,0)	487	19 (3,9)	488	4,71 (2,80; 7,91)	0,12 (0,08; 0,16)	9 (7; 13)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i>			34 (15,0)**	227	9 (3,9)**	228	4,29 (2,01; 9,16)	0,11 (0,06; 0,16)	10 (7; 17)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			112 (15,7)	714	28 (3,9)	716	4,57 (2,98; 7,02)	0,12 (0,09; 0,15)	9 (7; 12)	TAK

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali DAS28-OB <2,6 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	87 (17,9)	487	24 (4,9)	488	4,21 (2,62; 6,74)	0,13 (0,09; 0,17)	8 (6; 12)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i>			36 (15,9)**	227	9 (3,9)**	228	4,59 (2,15; 9,77)	0,12 (0,07; 0,17)	9 (6; 15)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			123 (17,2)	714	33 (4,6)	716	4,31 (2,89; 6,43)	0,13 (0,09; 0,16)	8 (7; 12)	TAK

* p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

** liczba chorych n została obliczona samodzielnie przez autorów analizy na podstawie podanych przez autorów publikacji odsetków. W przypadku braku możliwości dokładnego dopasowania odsetków przyjęto podejście konserwatywne (tj. w przypadku pozytywnych punktów końcowych zaniżano liczbę chorych, u których wystąpił efekt w grupie interwencji badanej, a w grupie komparatora zawyżano. W przypadku negatywnych punktów końcowych postępowano odwrotnie)

Podobnie w przypadku osiągnięcia niskiej aktywności choroby, którą po 24 tygodniach leczenia istotnie statystycznie częściej odnotowywano wśród chorych stosujących BAR+csDMARD niż w grupie chorych otrzymujących PLC+csDMARD.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – niska aktywność choroby

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali DAS28-CRP ≤3,2 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	328 (42,8)	766	125 (15,4)	814	4,19 (3,30; 5,33)	0,28 (0,23; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
<i>RA-BUILD</i>			255 (52,4)	487	93 (19,1)	488	4,67 (3,50; 6,22)	0,33 (0,28; 0,39)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			372	714	147	716	4,21 (3,33; 5,31)	0,32 (0,27; 0,36)	4 (3; 4)	TAK
Wynik w skali SDAI ≤11 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	248 (50,9)	487	96 (19,7)	488	4,24 (3,19; 5,64)	0,31 (0,26; 0,37)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i>			118 (52,0)	227	66 (28,9)	228	2,66 (1,80; 3,91)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			366 (51,3)	714	162 (22,6)	716	3,42 (2,17; 5,39)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
Wynik w skali CDAI ≤10 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	243 (49,9)	487	96 (19,7)	488	4,07 (3,06; 5,41)	0,30 (0,25; 0,36)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001*

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i>			118 (52,0)	227	64 (28,1)	228	2,77 (1,88; 4,09)	0,24 (0,15; 0,33)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			361 (50,6)	714	160 (22,3)	716	3,56 (2,83; 4,48)	0,28 (0,23; 0,33)	4 (4; 5)	TAK
Wynik w skali DAS28-OB ≤3,2 pkt										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	154 (31,6)	487	47 (9,6)	488	4,34 (3,04; 6,20)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001*
<i>RA-BUILD</i>			73 (32,2)	227	23 (10,1)	228	4,23 (2,53; 7,06)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK p≤0,001*
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			227 (31,8)	714	70 (9,8)	716	4,30 (3,21; 5,76)	0,22 (0,18; 0,26)	5 (4; 6)	TAK

*p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji. W publikacji *Dougados 2017* do badania *RA-BUILD* zamieszczono informację, że zastosowano regresję logistyczną bez poprawki dla porównań wielokrotnych

Zmiana aktywności choroby

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD po 24 tygodniach leczenia obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję aktywności u chorych leczonych BAR+csDMARD w porównaniu z PLC+csDMARD mierzona wskaźnikami DAS28-CRP, DAS28-OB., SDAI i CDAI. Zmiany aktywności choroby w skali DAS28 uzyskane w grupie chorych otrzymujących baricytynib, w przeciwieństwie do zmian obserwowanych w grupie kontrolnej, były istotne klinicznie.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)	IS
			BAR + csDMARD	N	PLC + csDMARD	N		
Zmiana DAS28-CRP względem wartości początkowych	RA-BEAM	24 tyg.*	-2,53 (1,26)	487	-1,13 (1,26)	488	-1,40 (-1,56; -1,24)	TAK
	RA-BUILD		-2,35 (b/d)^	227	-1,30 (b/d)^	228	-1,05 (b/d)	TAK p≤0,001**
Zmiana SDAI względem wartości początkowych	RA-BEAM		-25,75 (14,21)	487	-13,92 (15,56)	488	-11,83 (-13,70; -9,96)	TAK
	RA-BUILD		-24,15 (b/d)^	227	-15,24 (b/d)^	228	-8,91 (b/d)	TAK p≤0,001**
Zmiana CDAI względem wartości początkowych	RA-BEAM		-24,20 (13,61)	487	-13,63 (15,13)	488	-10,57 (-12,38; -8,76)	TAK

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)	IS
			BAR + csDMARD	N	PLC + csDMARD	N		
Zmiana DAS28-OB względem wartości początkowych	RA-BUILD		-23,47 (b/d) ^{^^}	227	-15,11 (b/d) ^{^^}	228	-8,36 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}
	RA-BEAM		-2,53 (1,32)	487	-1,21 (1,34)	488	-1,32 (-1,49; -1,15)	TAK
	RA-BUILD		-2,34 (b/d) ^{^^}	227	-1,34 (b/d) ^{^^}	228	-1,00 (b/d)	TAK p≤0,001 ^{**}

* u chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub przedwcześnie utraconych z badania zastosowano analizę danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (mLOCF, ang. *modified last-observation-carried-forward*), uwzględniającą dane z ostatniego dostępnego pomiaru przed przerwaniem leczenia lub terapią ratunkową

** p-wartość przedstawiona przez autorów badania

^{^^} dane odczytane z wykresu przez autorów analizy

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD po 24 tygodniach leczenia odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 stwierdzano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych z populacji ogólnej leczonej BAR+csDMARD niż wśród chorych przypisanych do grupy PLC+csDMARD.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg ACR20										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	360 (73,9)	487	179 (36,7)	488	4,89 (3,72; 6,43)	0,37 (0,31; 0,43)	3 (3; 4)	TAK p≤0,001 [^]
<i>RA-BUILD</i>			148 (65,2)	227	96 (42,1)	228	2,58 (1,76; 3,76)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001 ^{^,**}
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			508 (71,1)	714	275 (38,4)	716	3,60 (1,92; 6,75)	0,31 (0,17; 0,44)	4 (3; 6)	TAK
Odpowiedź na leczenie wg ACR50										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	246 (50,5)	487	94 (19,3)	488	4,28 (3,21; 5,70)	0,31 (0,26; 0,37)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001 [^]
<i>RA-BUILD</i>			100 (44,1)	227	49 (21,5)	228	2,88 (1,91; 4,34)	0,23 (0,14; 0,31)	5 (4; 8)	TAK p≤0,001 ^{^,**}
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			346 (48,5)	714	143 (20,0)	716	3,61 (2,46; 5,30)	0,27 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
Odpowiedź na leczenie wg ACR70										
<i>RA-BEAM</i>	24 tyg.	ogółem	145 (29,8)	487	39 (8,0)	488	4,88 (3,34; 7,14)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK p≤0,001 [^]

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>RA-BUILD</i>			55 (24,2)	227	18 (7,9)	228	3,73 (2,11; 6,59)	0,16 (0,10; 0,23)	7 (5; 10)	TAK p≤0,001 ^{^, **}
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD			200 (28,0)	714	57 (8,0)	716	4,50 (3,28; 6,17)	0,20 (0,16; 0,24)	5 (5; 7)	TAK

[^]p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

*zastosowano jednostronny test Fishera

**zastosowano model regresji logistycznej

Ocena aktywności choroby i natężenia bólu w skali VAS

Wyniki badań RA-BEAM i RA-BUILD wskazują, że po 24 tygodniach leczenia korzystne zmiany w ocenie aktywności choroby oraz natężenia bólu mierzonych w skali VAS były istotnie statystycznie większe w grupie BAR+csDMARD niż PLC+csDMARD.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – zmiana VAS względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)	IS
			BAR + csDMARD	N	PLC + csDMARD	N		
Zmiana oceny aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (ocena badacza)	RA-BEAM	24 tyg.	-41,8 (22,4)	487	-25,9 (25,7)	488	-15,90 (-18,93; -12,87)	TAK p≤0,05*
	RA-BUILD		-39,95 (b/d)**	227	-26,28 (b/d)**	228	-13,67 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana oceny aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego)	RA-BEAM		-33,1 (26,1)	487	-17,0 (26,7)	488	-16,10 (-19,41; -12,79)	TAK p≤0,05*
	RA-BUILD		-29,26 (b/d)**	227	-18,92 (b/d)**	228	10,34 (b/d)	TAK p≤0,001*
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych	RA-BEAM		-33,6 (26,7) [^]	487	-17,5 (26,5) [^]	488	-16,10 (-19,44; -12,76)	TAK p≤0,05*
	RA-BUILD		-27,97 (b/d)**	227	-19,64 (b/d)**	228	-8,33 (b/d)	TAK p≤0,001*

* p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

**wartości odczytane z wykresu

Ocena obrzęknięcia i bolesności stawów

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD po 24 tygodniach leczenia zaobserwowano istotne statystycznie różnice między grupami w odniesieniu do zmian wskaźników dotyczących obrzęknięcia stawów oraz bolesności stawów względem wartości początkowych na korzyść grupy leczonej BAR+csDMARD w porównaniu do grupy PLC+csDMARD.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – zmiana wskaźnika dot. obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)	IS
			BAR + csDMARD	N	PLC + csDMARD	N		
Zmiana wskaźnika dotyczącego obrzęknięcia stawów względem wartości początkowych	RA-BEAM	24 tyg.	-10,2 (8,0)	487	-6,0 (9,9)	488	-4,20 (-5,33; -3,07)	TAK p≤0,05
	RA-BUILD		-9,29 (b/d)*	227	-5,97 (b/d)*	228	-3,32 (b/d)	TAK p≤0,001
Zmiana wskaźnika dotyczącego bolesności stawów względem wartości początkowych	RA-BEAM		-14,9 (12,4)	487	-7,9 (13,1)	488	-7,00 (-8,60; -5,40)	TAK p≤0,05
	RA-BUILD		-15,73 (b/d)*	227	-10,17 (b/d)*	228	-5,56 (b/d)	TAK p≤0,001

* wartości odczytane z wykresu

Ocena progresji radiologicznej

Częstość występowania średniej zmiany względem wartości początkowych w skali mTSS po 24 tygodniach terapii w badaniach RA-BEAM i RA-BUILD była w większości istotnie statystycznie większa w grupie leczonej BAR+csDMARD w porównaniu do grupy PLC+csDMARD. Jedynie w przypadku skali mTSS ≤0 pkt w badaniu RA-BUILD różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ale wynik metaanalizy obu badań wskazuje na istotną statystycznie przewagę interwencji badanej.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności - ocena progresji radiologicznej

Badanie	Okres obserwacji	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS [^]
		n (%)	N	n (%)	N				
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤0 pkt									
RA-BEAM	24 tyg.	396 (81,3)	487*	344 (70,5 [#])	488*	1,82 (1,35; 2,46)	0,11 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK p≤0,001
		396 (81,3)	487**	344 (70,5 [#])	488**	1,82 (1,35; 2,46)	0,11 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK p≤0,001
RA-BUILD		182 (80,2 [#])	227	169 (74,1 [#])	228	1,41 (0,91; 2,19)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		578	714	513	716	1,68 (1,31; 2,15)	0,09 (0,05; 0,14)	12 (8; 20)	TAK
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤0,5 pkt									
RA-BEAM	24 tyg.	429 (88,1)	487*	369 (75,6 [#])	488*	2,39 (1,69; 3,36)	0,12 (0,08; 0,17)	9 (6; 13)	TAK p≤0,001

Badanie	Okres obserwacji	BAR+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS [^]
		n (%)	N	n (%)	N				
		432 (88,7)	487**	376 (77,0)	488**	2,34 (1,65; 3,32)	0,12 (0,07; 0,16)	9 (7; 15)	TAK p≤0,001
RA-BUILD		202 (89,0 [#])	227	177 (77,6 [#])	228	2,33 (1,39; 3,91)	0,11 (0,05; 0,18)	10 (6; 20)	TAK p≤0,01
Metaanaliza badań RA-BEAM* i RA-BUILD		631	714	546	716	2,37 (1,78; 3,15)	0,12 (0,08; 0,16)	9 (7; 13)	TAK
Metaanaliza badań RA-BEAM** i RA-BUILD		634	714	553	716	2,34 (1,75; 3,12)	0,12 (0,08; 0,15)	9 (7; 13)	TAK
Średnia zmiana względem wartości początkowych w skali mTSS ≤1,22 pkt***									
RA-BEAM	24 tyg.	446 (91,6 [#])	487*	396 (81,1 [#])	488*	2,53 (1,71; 3,74)	0,10 (0,06; 0,15)	10 (7; 17)	TAK p≤0,001
		447 (91,8 [#])	487**	395 (81,0)	488**	2,63 (1,77; 3,90)	0,11 (0,07; 0,15)	10 (7; 15)	TAK p≤0,001
RA-BUILD		211 (93,0 [#])	227	190 (83,3 [#])	228	2,64 (1,42; 4,88)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (7; 25)	TAK p≤0,01
Metaanaliza badań RA-BEAM* i RA-BUILD		657	714	586	716	2,56 (1,84; 3,56)	0,10 (0,07; 0,14)	10 (8; 15)	TAK
Metaanaliza badań RA-BEAM** i RA-BUILD		658	714	585	716	2,63 (1,89; 3,67)	0,10 (0,07; 0,14)	10 (8; 15)	TAK

* zmiany radiologiczne oceniano w grupie wszystkich zrandomizowanych chorych, u których wykonano pomiar początkowy oraz co najmniej 1 pomiar radiograficzny w czasie okresu obserwacji w celu oceny progresji zniszczenia strukturalnego stawów, co obejmowało 1234 w 24 tyg. i 1237 w 52 tyg. wszystkich chorych z 3 grup w badaniu (leczenie rozpoczęło po randomizacji 1305 chorych); w przypadku braku danych lub chorych, u których zastosowano terapię ratunkową lub zmianę leczenia, zastosowano liniowo ekstrapolowane dane na podstawie danych początkowych oraz najbardziej aktualnych danych przed momentem zmiany terapii lub zastosowania terapii ratunkowej

** analiza LOCF

*** w przypadku badania *RA-BUILD* autorzy wskazali wartość 1,2 pkt jako najmniejszą wykrywalną zmianę

[^] istotność statystyczna i p-wartość określona przez autorów badań

[#] odnotowano rozbieżności pomiędzy odsetkiem chorych uzyskanym po oszacowaniu liczby n i N chorych na podstawie odsetka podanego przez autorów badania. Różnica pomiędzy samodzielnie obliczonym odsetkiem chorych, a odsetkiem obliczonym przez autorów badania nie przekraczała jednak 0,2%

Ocena długookresowej skuteczności

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania RA-BEYOND zawierającego dane pozwalające na ocenę długookresowej skuteczności stosowania baricytynibu z csDMARDs, u chorych, którzy ukończyli pełny cykl leczenia w ramach badania RA-BEAM lub RA-BUILD.

Osiągnięcie remisji i niskiej aktywności choroby

W badaniu RA-BEYOND po 148 tygodniach remisja aktywności choroby według skali SDAI została odnotowana u 24,2% chorych w przypadku analizy NRI, w której chorych z koniecznością przerwania leczenia klasyfikowano jako chorych bez odpowiedzi oraz u 33,1% wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie. Niską aktywność choroby raportowano u 59,3% chorych (analiza NRI) oraz u 80,9% chorych w przypadku wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie.

Częstość występowania wyniku wskaźnika HAQ-DI $\leq 0,5$ pkt (ocena jakości życia) po 148 tygodniach terapii BAR+csDMARD wynosiła 38% (analiza NRI) oraz ok. 51% (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie).

Tabela 28. Wyniki długookresowej skuteczności – badanie RA-BEYOND

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	BAR + csDMARD	
			n (%)***	N
Remisji aktywności choroby - SDAI \leq 3,3 pkt (analiza NRI*)	RA-BEYOND	148 tyg.	118 (24,2)	487
Remisja aktywności choroby - SDAI \leq 3,3 pkt (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie**)			161 (33,1)	
Niska aktywność choroby - SDAI \leq 11 pkt (analiza NRI*)			289 (59,3)	
Niska aktywność choroby - SDAI \leq 11 pkt (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie**)			394 (80,9)	
Remisji aktywności choroby wg wskaźnika HAQ-DI \leq 0,5 pkt (analiza NRI*)			185 (38,0)	
Remisja aktywności choroby wg wskaźnika HAQ-DI \leq 0,5 pkt (analiza wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie**)			248 (50,9)	

* ang. *non-responder imputation*, w analizie NRI chorych, u których nastąpiła konieczność przerwania leczenia uznawano za chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na terapię

** w analizie uwzględniono wszystkich chorych, dla których dostępne były dane (zgodnie z obserwacją) w ocenianym punkcie czasowym

*** liczbę n obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów odsetków

Ocena progresji radiologicznej

W badaniu RA-BEYOND po drugim roku leczenia (100 tygodni obserwacji) brak progresji radiologicznej odnotowano u większości chorych (powyżej 70%).

Tabela 29. Wyniki długookresowej skuteczności – badanie RA-BEYOND

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	BAR + csDMARD	
			n (%)	N
Zmiana w skali mTSS ≤ 0 pkt (populacja badania RA-BEAM)	RA-BEYOND	100 tyg.	241 (64,1)	376
Zmiana w skali mTSS $\leq 0,5$ pkt (populacja badania RA-BEAM)			269 (71,5)	
Zmiana w skali mTSS $\leq 1,97$ SDC* (populacja badania RA-BEAM)			311 (82,7)	

*najmniejsza wykrywalna zmiana, ang. *smallest detectable change*

Porównanie pośrednie BAR vs TOF

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania pośredniego BAR z TOF wynosił 12 tygodni. Poniżej przedstawiono wyniki porównania BAR vs TOF na podstawie porównania pośredniego badań: RA-BEACON dotyczącego baricytynibu (publikacja Genovese 2016) oraz ORAL Step (publikacja Burmester 2013). W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy dostępne są również wyniki porównania na podstawie wyników tofacytynibu przedstawionych w publikacji Strand 2015, której autorzy nie zastosowali imputacji brakujących danych.

Ocena jakości życia

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BAR i TOF w zakresie: częstości uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI, zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych, częstości uzyskania istotnej klinicznie zmiany w ocenie jakości życia chorych wg formularza SF-36, zmiany względem wartości początkowych w ocenie funkcjonalnej osób przewlekle chorych wg kwestionariusza FACIT-F oraz w zakresie zmiany oceny jakości życia chorych wg kwestionariusza EQ-5D-5L.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności w zakresie oceny jakości życia - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TOF (badanie ORAL Step)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie ORAL Step		Wynik porównania pośredniego BAR vs TOF	
	BAR N	BAR vs PLC wskaźnik (95% CI)	TOF N	TOF vs PLC wskaźnik (95% CI)	wskaźnik (95% CI)	IS
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	177	OR=2,70 (1,75; 4,16)	131	OR=1,74 (1,07; 2,84)	OR=1,55 (0,81; 2,98)	NIE
		RD=0,24 (0,14; 0,34)		RD=0,14 (0,02; 0,26)	RD=0,10 (-0,06; 0,26)	
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	177	MD=-0,24 (-0,36; -0,12)	131	MD=-0,24 (-0,33; -0,13)	MD=0,00 (-0,16; 0,16)	NIE
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	177	OR=1,89 (1,23; 2,89)	118	OR=2,18 (1,28; 3,70)	OR=0,87 (0,44; 1,71)	NIE
		RD=0,16 (0,05; 0,26)		RD=0,19 (0,06; 0,31)	RD=-0,03 (-0,19; 0,13)	
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	177	OR=1,19 (0,78; 1,82)	118	OR=2,01 (1,19; 3,39)	OR=0,59 (0,30; 1,16)	NIE
		RD=0,04 (-0,06; 0,15)		RD=0,17 (0,05; 0,30)	RD=-0,13 (-0,29; 0,03)	
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	177	MD=2,90 (0,53; 5,27)	117	MD=5,16 (2,32; 8,00)	MD=-2,26 (-5,96; 1,44)	NIE
Zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu brytyjskiego (EQ-5D)	177	MD=0,13 (0,08; 0,18)	115	MD=0,12 (0,04; 0,20)	MD=0,01 (-0,08; 0,10)	NIE
Zmiana wskaźnika oceny stanu zdrowia obliczony wg algorytmu amerykańskiego (EQ-5D)	177	MD=0,09 (0,05; 0,13)	115	MD=0,12 (0,04; 0,20)	MD=-0,03 (-0,12; 0,06)	NIE

Osiągnięcie remisji i niskiej aktywności choroby

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią BAR i TOF po 12 tygodniach leczenia w częstości uzyskania remisji choroby wg skali DAS28-CRP, DAS28-OB oraz SDAI, a także w częstości uzyskania niskiej aktywności choroby na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności w zakresie uzyskiwania remisji i niskiej aktywności choroby - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TOF (badanie ORAL Step)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie ORAL Step		Wynik porównania pośredniego BAR vs TOF	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TOF N	TOF vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Wynik w skali SDAI ≤3,3 pkt	177	OR=2,30 (0,70; 7,62)	119	OR=7,92 (1,94; 32,33)	OR=0,29 (0,05; 1,84)	NIE
		RD=0,03 (-0,01; 0,07)		RD=0,07 (0,02; 0,11)	RD=-0,04 (-0,10; 0,02)	
Wynik w skali DAS28-CRP <2,6 pkt	177	OR=4,54 (1,93; 10,69)	132	OR=5,36 (2,13; 13,47)	OR=0,85 (0,24; 2,98)	NIE
		RD=0,12 (0,06; 0,18)		RD=0,16 (0,08; 0,24)	RD=-0,04 (-0,14; 0,06)	
Wynik w skali DAS28-OB <2,6 pkt	177	OR=5,77 (1,26; 26,40)	119	OR=4,25 (0,88; 20,46)	OR=1,36 (0,15; 12,11)	NIE
		RD=0,05 (0,01; 0,09)		RD=0,05 (0,0001; 0,10)	RD=0,00 (-0,06; 0,06)	
Wynik w skali DAS28-CRP ≤3,2 pkt	177	OR=4,27 (2,33; 7,84)	132	OR=4,69 (2,39; 9,23)	OR=0,91 (0,37; 2,26)	NIE
		RD=0,21 (0,13; 0,29)		RD=0,24 (0,15; 0,34)	RD=-0,03 (-0,15; 0,09)	
Wynik w skali DAS28-OB ≤3,2 pkt	177	OR=3,25 (1,34; 7,86)	119	OR=3,17 (1,20; 8,34)	OR=1,03 (0,28; 3,81)	NIE
		RD=0,08 (0,02; 0,13)		RD=0,09 (0,02; 0,17)	RD=-0,01 (-0,10; 0,08)	

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR

Wyniki porównania pośredniego wskazują również, że różnica w częstości wystąpienia odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach leczenia między grupą chorych stosujących BAR i TOF nie była istotna statystycznie.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TOF (badanie ORAL Step)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie ORAL Step		Wynik porównania pośredniego BAR vs TOF	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TOF N	TOF vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Odpowiedź wg ACR20	177	OR=3,31 (2,12; 5,16)	132	OR=2,21 (1,30; 3,75)	OR=1,50 (0,75; 2,99)	NIE
		RD=0,28 (0,18; 0,38)		RD=0,17 (0,06; 0,28)	RD=0,11 (-0,04; 0,26)	
Odpowiedź wg ACR50	177	OR=4,56 (2,41; 8,61)	132	OR=3,94 (1,90; 8,16)	OR=1,16 (0,44; 3,05)	NIE
		RD=0,20 (0,13; 0,28)		RD=0,18 (0,09; 0,27)	RD=0,02 (-0,10; 0,14)	
Odpowiedź wg ACR70	177	OR=5,48 (1,83; 16,38)	132	OR=10,18 (2,31; 44,85)	OR=0,54 (0,09; 3,40)	NIE
		RD=0,09 (0,04; 0,14)		RD=0,12 (0,06; 0,18)	RD=-0,03 (-0,11; 0,05)	

Aktywność choroby w skali VAS

Wyniki przeprowadzonej porównania pośredniego wskazują na brak istotnie statystycznie różnicy w redukcji bólu w skali VAS oraz w zmianie oceny aktywności choroby w skali VAS (ocena chorego) pomiędzy grupą otrzymującą BAR w porównaniu z grupą stosującą TOF.

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności w zakresie oceny aktywności choroby - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TOF (badanie ORAL Step)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie ORAL Step		Wynik porównania pośredniego BAR vs TOF	
	BAR N	BAR vs PLC MD (95% CI)	TOF N	TOF vs PLC MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego)	177	-13,50 (-19,27; -7,74)	133	-20,67 (-27,19; -14,15)	7,17 (-1,54; 15,87)	NIE
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego)	177	-14,10 (-19,79; -8,41)	133	-14,88 (-21,62; -8,14)	0,78 (-8,04; 9,60)	NIE

Porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania pośredniego BAR z TCZ wynosił 24 tygodnie.

Ocena jakości życia

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BAR i TCZ w zakresie: częstości uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI, zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych, oceny zdrowia psychicznego wg formularza SF-36 oraz w zakresie zmiany względem wartości początkowych w ocenie funkcjonalnej osób przewlekle chorych wg kwestionariusza FACIT-F.

Jedynie w przypadku oceny zdrowia fizycznego wg formularza SF-36 stwierdzono istotną statystycznie różnicę na niekorzyść BAR w porównaniu do TCZ.

Tabela 34. Wyniki analizy skuteczności w zakresie oceny jakości życia - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TCZ (badanie RADIATE)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie RADIATE		Wynik porównania pośredniego BAR vs TCZ	
	BAR N	BAR vs PLC wskaźnik (95% CI)	TCZ N	TCZ vs PLC wskaźnik (95% CI)	wskaźnik (95% CI)	IS
Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI o $\geq 0,22$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	177	OR=2,63 (1,70; 4,07)	170	OR=4,16 (2,62; 6,60)	OR=0,63 (0,33; 1,19)	NIE
		RD=0,23 (0,13; 0,33)		RD=0,34 (0,24; 0,44)	RD=-0,11 (-0,25; 0,03)	
Zmiana wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych	177	MD=-0,28 (-0,42; -0,15)	130	MD=-0,34 (-0,45; -0,23)	MD=0,06 (-0,11; 0,23)	NIE
Poprawa wyniku oceny zdrowia fizycznego wg SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)	177	OR=1,85 (1,21; 2,83)	170	OR=3,42 (2,17; 5,38)	OR=0,54 (0,29; 1,01)	TAK
		RD=0,15 (0,05; 0,25)		RD=0,30 (0,19; 0,40)	RD=-0,15 (-0,30; -0,005)	
Poprawa wyniku oceny zdrowia psychicznego wg	177	OR=0,97 (0,64; 1,47)	170	OR=1,72 (1,11; 2,66)	OR=0,56 (0,31; 1,03)	NIE

SF-36 o $\geq 2,5$ pkt (zmiana istotna klinicznie)		RD=-0,01 (-0,11; 0,10)		RD=0,13 (0,03; 0,24)	RD=-0,75 (-1,63; 0,13)	
Zmiana wskaźnika FACIT-F względem wartości początkowych	177	MD=3,50 (1,02; 5,98)	129	MD=4,61 (1,69; 7,53)	MD=-1,11 (-4,94; 2,72)	NIE

Osiągnięcie remisji i niskiej aktywności choroby

Wyniki porównania pośredniego BAR vs TCZ w zakresie częstości uzyskania remisji oraz niskiej aktywności choroby na podstawie DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii wskazują na istotną statystycznie przewagę TCZ. Wg wnioskodawcy „Należy zauważyć, że efekt leczenia w grupie kontrolnej w badaniu RA-BEACON dla BAR był wyższy niż w przypadku badania RADIATE dla TCZ, co wpłynęło na zmniejszenie różnicy w częstości występowania remisji oraz niskiej aktywności choroby pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w badaniu RA-BEACON”.

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności w zakresie uzyskiwania remisji i niskiej aktywności choroby - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TCZ (badanie RADIATE)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie RADIATE		Wynik porównania pośredniego BAR vs TCZ	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TCZ N	TCZ vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Wynik w skali DAS28-CRP <2,6 pkt*	177	OR=4,10 (2,02; 8,32)	170	OR=22,14 (6,75; 72,69)	OR=0,19 (0,05; 0,74)	TAK
		RD=0,15 (0,08; 0,22)		RD=0,28 (0,21; 0,35)	RD=-0,13 (-0,23; -0,03)	
Wynik w skali DAS28-OB <2,6 pkt*	177	OR=2,62 (0,99; 6,93)	170	OR=22,14 (6,75; 72,69)	OR=0,12 (0,03; 0,55)	TAK
		RD=0,05 (0,002; 0,10)		RD=0,28 (0,21; 0,35)	RD=-0,23 (-0,32; -0,14)	
Wynik w skali DAS28-CRP $\leq 3,2$ pkt*	177	OR=3,80 (2,17; 6,67)	170	OR=19,65 (9,08; 42,54)	OR=0,19 (0,07; 0,50)	TAK
		RD=0,21 (0,13; 0,30)		RD=0,46 (0,38; 0,54)	RD=-0,25 (-0,37; -0,13)	
Wynik w skali DAS28-OB $\leq 3,2$ pkt*	177	OR=2,56 (1,29; 5,09)	170	OR=19,65 (9,08; 42,54)	OR=0,13 (0,05; 0,37)	TAK
		RD=0,10 (0,03; 0,16)		RD=0,46 (0,38; 0,54)	RD=-0,36 (-0,46; -0,26)	

* w badaniu RADIATE nie określono, czy skala DAS28 była mierzona względem CRP czy OB, dlatego przeliczone zostały oba warianty

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że po 24 tygodniach leczenia częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 była istotnie statystycznie niższa w przypadku chorych leczonych BAR niż TCZ, natomiast różnice w częstości wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ACR50 i ACR70 nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 36. Wyniki analizy skuteczności w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TCZ (badanie RADIATE)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie RADIATE		Wynik porównania pośredniego BAR vs TCZ	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TCZ N	TCZ vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Odpowiedź wg ACR20	177	OR= 2,30 (1,48; 3,59)	170	OR= 8,88 (4,88; 16,14)	OR= 0,26 (0,12; 0,55)	TAK
		RD= 0,19 (0,09; 0,29)		RD= 0,40 (0,31; 0,49)	RD= -0,21 (-0,34; -0,08)	

Odpowiedź wg ACR50	177	OR= 2,77 (1,61; 4,77)	170	OR= 10,26 (4,25; 24,75)	OR= 0,27 (0,10; 0,76)	NIE
		RD= 0,16 (0,08; 0,25)		RD= 0,25 (0,18; 0,32)	RD= -0,09 (-0,20; 0,02)	
Odpowiedź wg ACR70	177	OR= 5,78 (2,34; 14,28)	170	OR= 10,99 (2,53; 47,70)	OR= 0,53 (0,09; 2,95)	NIE
		RD= 0,14 (0,07; 0,20)		RD= 0,11 (0,06; 0,16)	RD= 0,03 (-0,05; 0,11)	

Aktywność choroby w skali VAS

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w redukcji bólu w skali VAS oraz w zmianie oceny aktywności choroby w skali VAS (ocena chorego) pomiędzy grupą otrzymującą BAR w porównaniu z grupą stosującą TCZ.

Tabela 37. Wyniki analizy skuteczności w zakresie oceny aktywności choroby - porównanie pośrednie BAR (badanie RA-BEACON) vs TCZ (badanie RADIATE)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie RADIATE		Wynik porównania pośredniego BAR vs TCZ	
	BAR N	BAR vs PLC MD (95% CI)	TCZ N	TCZ vs PLC MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
Zmiana w ocenie aktywności choroby w skali VAS względem wartości początkowych (globalna ocena chorego)	177	-16,00 (-21,98; -10,02)	129	-17,4 (-25,99; -8,81)	1,4 (-9,07; 11,87)	NIE
Zmiana w ocenie natężenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych (ocena chorego) [mm]	177	-15,20 (-21,49; -8,91)	129	-23,9 (-32,82; -14,98)	8,7 (-2,21; 19,61)	NIE

Badania oceniające skuteczność praktyczną

Do analizy wnioskodawcy włączono 3 publikacje odnoszące się do skuteczności praktycznej BAR: Fitton 2020, Guidelli 2020 i Spinelli 2020.

Fitton 2020 to badanie obserwacyjne, w którym analizowano dane dotyczące chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności po niepowodzeniu dwóch csDMARDs, leczonych baricytynibem i tofacytynibem. Nie podano dawki BAR stosowanej w badaniu. Większość pacjentów (86%) stosowała wcześniej również terapie bDMARDs. Dane zbierane były zarówno prospektywnie jak i retrospektywnie, a okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

W badaniu Fitton 2020 średnia redukcja aktywności choroby w skali DAS28-CRP po 26 tygodniach obserwacji pacjentów leczonych BAR wyniosła -1,57 pkt, a obserwowane zmiany były istotne klinicznie. Zmiana liczby bolesnych i obrzękniętych stawów względem wartości odnotowanej na początku badania wyniosła odpowiednio -6,44 i -2,28 po około 26 tygodniach. W analogicznym okresie obserwacji zmiana stężenia CRP wyniosła -5,7 mg/l, a zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS ok. -23 mm.

Po 26 tygodniach u 25 z 41 pacjentów (36,6%) odnotowano remisję choroby (wynik DAS28 <2,6 pkt), a u 4 z 41 pacjentów (9,8%) niską aktywność choroby (wynik DAS28 >2,6 pkt i <3,1 pkt).

Tabela 38. Wyniki badań skuteczności praktycznej (Fitton 2020)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	N	BAR
			Średnia (SD)
Zmiana aktywności choroby w skali DAS28-CRP	26	41	-1,57 (1,50)
Zmiana liczby bolesnych stawów			-6,44 (10,58)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	N	BAR
			Średnia (SD)
Zmiana liczby obrzękniętych stawów			-2,28 (5,05)
Zmiana stężenia CRP			-5,7 (17,85)
Zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia w skali VAS			-22,97 (27,59)

Skróty: CRP – białko C-reaktywne; VAS - wizualna skala oceny stanu zdrowia, SD - odchylenie standardowe

Guidelli 2020 to badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, prowadzone w 11 ośrodkach we Włoszech. Do badania włączono 446 dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim RZS po niepowodzeniu leczenia csDMARDs, w tym 296, którzy wcześniej leczeni byli również bDMARDs. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 48 tygodni.

W badaniu średnia zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych wyniosła po ok. 52 tygodniach terapii BAR 2,31 pkt i 6,2 pkt odpowiednio wg skali DAS28-CRP i CDAI. Autorzy badania zamieścili informację, że zmiana aktywności choroby względem wartości początkowej była istotna statystycznie. Średnia wartość natężenia bólu w analogicznym okresie obserwacji wyniosła 26 pkt (na 100 możliwych do uzyskania punktów).

Po ok 52 tyg. terapii BAR częstość uzyskania remisji choroby w skali DAS28-CRP w całej badanej grupie (126 osób) wyniosła 64%, a w skali CDAI 39%. Natomiast w analogicznym okresie obserwacji częstość uzyskiwania niskiej aktywności choroby w skali DAS28-CRP wyniosła 17%, a w skali CDAI 43%.

Tabela 39. Wyniki badań skuteczności praktycznej (Guidelli 2020)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	N	BAR
			Średnia (SD)
Wskaźnik zmiany aktywności choroby w skali DAS28-CRP	52	126	2,31 (1,03)
Wskaźnik zmiany aktywności choroby w skali CDAI			6,2 (7,0)
Zmiana liczby obrzękniętych stawów		116	26 (24)

Spinelli 2020 - badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, prowadzone w 1 ośrodku we Włoszech. Do badania włączono 59 dorosłych chorych na RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na ≥ 1 csDMARD. Ok. 85% chorych stosowało wcześniej także bDMARDs. Mediana okresu obserwacji badania wyniosła 48 tygodni.

W badaniu Spinelli 2020 remisję choroby mierzoną w skali DAS28-CRP po 48 tyg. obserwacji odnotowano u ok. 39% pacjentów leczonych BAR. Remisję mierzoną w skalach SDAI i CDAI raportowano odpowiednio u ok. 26% i 22% pacjentów.

Tabela 40. Wyniki badań skuteczności praktycznej (Spinelli 2020) – remisja choroby

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana, tyg.]	N	BAR
			n (%)
Remisja choroby w skali DAS28-CRP	48	23	9 (39,1)
Remisja choroby w skali SDAI			6 (26,1)
Remisja choroby w skali CDAI			5 (21,7)

Mediana zmiany wartości DAS28-CRP względem wartości początkowych po 48 tygodniach obserwacji wyniosła około 2,8 pkt. Po analogicznym okresie obserwacji mediana liczby bolesnych stawów wynosiła 1, mediana obrzękniętych stawów 0, mediana zmiany wskaźnika stanu zapalnego wyniosła 7, a mediana odczuwanego

natężenia bólu w skali VAS - 30 mm. Aktywność choroby w ocenie chorego i lekarza w skali VAS w okresie obserwacji 48 tygodni wynosiła 10.

Tabela 41. Wyniki badań skuteczności praktycznej (Spinelli 2020) – pozostałe punkty końcowe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana, tyg.]	N	BAR
			Mediana (IQR)
Zmiana wartości DAS28-CRP względem wartości początkowych	48	23	2,77 (1,55)
Liczba bolesnych stawów			1 (4,5)
Liczba obrzękniętych stawów			0 (1)
Zmiana wskaźnika stanu zapalnego			7 (9)
Natężenie bólu w skali VAS [mm]			30 (34)
Ogólna ocena aktywności choroby wg chorego			10 (13,75)
Ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza			10 (14)

Skróty: IQR - rozstęp międzykwartyłowy, VAS - wizualna skala oceny zdrowia

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie BAR vs csDMARDs

Zgony

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania zgonów w 24-tyg. okresie obserwacji.

Tabela 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony (BAR vs csDMARD)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	BAR + csDMARD		PLC + csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony	RA-BEAM	24 tyg.	2 (0,4)	487	2* (0,4)	488	1,00 (0,14; 7,14)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	RA-BUILD		0 (0,0)	227	2** (0,9)	228	0,14 (0,01; 2,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
	Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		2 (0,3)	714	4 (0,6)	716	0,56 (0,12; 2,62)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE

* 1 zgon dotyczył chorego z grupy PLC, który otrzymał terapię ratunkową BAR

** 1 zgon związany z niewydolnością nerek podczas hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i jeden zgon związany z udarem po interwencji chirurgicznej z powodu krwotoku podpajęczynówkowego

Zdarzenia niepożądane

Wynik metaanalizy badań RA-BEAM i RA-BUILD wskazuje, że różnica w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami BAR i PLC nie była istotna statystycznie.

Jedynie w przypadku badania RA-BEAM zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie BAR (71,3%) w porównaniu do grupy PLC (60,5%) (NNH = 9, (95% CI: 5; 20)).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi po 24 tyg. obserwacji w badaniu RA-BEAM były zdarzenia z kategorii zaburzeń serca oraz zaburzeń żołądka i jelit, natomiast w badaniu RA-BUILD były to zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Istotną statystycznie przewagę PLC+csDMARD względem BAR+csDMARD (niższa częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych) stwierdzono w odniesieniu do takich zdarzeń jak: niżyty żołądka i jelit, zapalenie tkanki łącznej, podwyższona aktywność CPK we krwi, hipercholesterolemia, hiperlipidemia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice w częstości ich występowania nie były istotne statystycznie. Szczegółowe dane można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

Tabela 43. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane (BAR vs csDMARD)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	BAR + csDMARD		PLC + csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	RA-BEAM	24	23 (4,7)	487	22 (4,5)	488	1,05 (0,58; 1,91)	0,002 (-0,02; 0,03)	NIE
	RA-BUILD		12 (5,3)	227	11 (4,8)	228	1,10 (0,48; 2,55)	0,005 (-0,04; 0,04)	NIE
	Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		35 (4,9)	714	33 (4,6)	716	1,07 (0,66; 1,74)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zdarzenia niepożądane ogółem	RA-BEAM	24	347 (71,3)	487	295 (60,5)	488	1,62 (1,24; 2,12)	0,11 (0,05; 0,17)	TAK
	RA-BUILD		162 (71,4)	227	161 (70,6)	228	1,04 (0,69; 1,56)	0,01 (-0,08; 0,09)	NIE
	Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		509 (71,3)	714	456 (63,7)	716	1,33 (0,86; 2,06)	0,06 (-0,04; 0,16)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	RA-BEAM	24	24 (4,9)	487	17 (3,5)	488	1,44 (0,76; 2,71)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
	RA-BUILD		12 (5,3)	227	10 (4,4)	228	1,22 (0,51; 2,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD		36 (5,0)	714	27 (3,8)	716	1,36 (0,81; 2,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Porównanie pośrednie BAR vs TOF

Ocenę bezpieczeństwa baricytynibu względem tofacytynibu wnioskodawca przeprowadził na podstawie porównania pośredniego wyników z badania RA-BEACON (publikacja Genovese 2016) oraz ORAL Step (publikacja Burmester 2013) dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

Zgony

W badaniu ORAL Step nie odnotowano żadnego zgonu, a w badaniu RA-BEACON odnotowano 1 zgon w ramieniu BAR. Różnica w częstości występowania zgonów dla porównania BAR z TOF nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony (BAR vs TOF)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie ORAL Step		Wynik porównania pośredniego BAR vs TOF	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TOF N	TOF vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Zgony ogółem	177	OR=7,35 (0,15; 370,29) RD=0,01 (-0,01; 0,02)	133	nd RD=0,00 (-0,01; 0,01)	nd RD=0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Zdarzenia niepożądane

W badaniu RA-BEACON zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia stwierdzono u 119 (67,2%) chorych stosujących BAR, natomiast u chorych stosujących TOF w badaniu ORAL Step zdarzenia niepożądane zaistniały

w trakcie leczenia stwierdzono u71 (53,4%) osób. Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między BAR a TOF była istotna statystycznie na niekorzyść baricytynibu. Natomiast różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 45. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane (BAR vs TOF)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie ORAL Step		Wynik porównania pośredniego BAR vs TOF	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TOF N	TOF vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	177	OR=1,60 (0,61; 4,23)	133	OR=0,32 (0,06; 1,62)	OR=5,00 (0,74; 33,81)	NIE
		RD=0,02 (-0,02; 0,07)		RD=-0,03 (-0,07; 0,01)	RD=0,05 (-0,01; 0,11)	
Ciężkie zakażenia ogółem		OR=0,99 (0,20; 4,99)		nd	nd	NIE
		RD=-0,0001 (-0,03; 0,03)		RD=0,00 (-0,01; 0,01)	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem		OR=1,71 (1,11; 2,63)		OR=0,87 (0,54; 1,41)	OR=1,97 (1,03; 3,75)	TAK
		RD=0,13 (0,03; 0,23)		RD=-0,03 (-0,15; 0,09)	RD=0,16 (0,004; 0,32)	
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia		OR=2,30 (0,70; 7,62)		OR=1,14 (0,40; 3,25)	OR=2,02 (0,41; 9,88)	NIE
		RD=0,03 (-0,01; 0,07)		RD=0,01 (-0,05; 0,06)	RD=0,02 (-0,05; 0,09)	

nd - niemożliwe do obliczenia

Porównanie pośrednie BAR vs TCZ

Ocenę bezpieczeństwa baricytynibu względem tocilizumabu wnioskodawca przeprowadził na podstawie porównania wyników z badania RA-BEACON (publikacje Genovese 2016, Smolen 2016) oraz RADIATE (publikacje Emery 2008) dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Zgony

W badaniu RADIATE nie odnotowano żadnego zgonu, a w badaniu RA-BEACON odnotowano 1 zgon w ramieniu BAR. Różnica w częstości występowania zgonów raportowana w tych badaniach nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 46. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony (BAR vs TCZ)

Punkt końcowy	Badanie RA-BEACON		Badanie RADIATE		Wynik porównania pośredniego BAR vs TCZ	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TCZ N	TCZ vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Zgony ogółem	177	OR=7,35 (0,15; 370,29)	175	nd	nd	NIE
		RD=0,01 (-0,01; 0,02)		RD=0,00 (-0,01; 0,01)	RD=0,01 (-0,01; 0,03)	

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz w częstości występowania ciężkich zakażeń wśród chorych leczonych BAR i TCZ.

Tabela 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane (BAR vs TCZ)

Ciężkie zdarzenia niepożądane	Badanie RA-BEACON		Badanie RADIATE		Wynik porównania pośredniego BAR vs TCZ	
	BAR N	BAR vs PLC OR/RD (95% CI)	TCZ N	TCZ vs PLC OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Ogółem	177	OR=1,42 (0,67; 2,99)	175	OR=0,53 (0,24; 1,16)	OR=2,68 (0,90; 7,94)	NIE
		RD=0,03 (-0,03; 0,09)		RD=-0,05 (-0,11; 0,01)	RD=0,08 (-0,005; 0,16)	
Zakażenia ogółem		OR=1,20 (0,36; 4,01)		OR=1,49 (0,48; 4,64)	OR=0,81 (0,15; 4,21)	NIE
		RD=0,01 (-0,03; 0,04)		RD=0,01 (-0,03; 0,06)	RD=0,00 (-0,06; 0,06)	
Zaburzenia żołądka i jelit		nd		OR=0,91 (0,13; 6,56)	nd	NIE
		RD=0,00 (-0,01; 0,01)		RD=-0,001 (-0,02; 0,02)	RD=0,001 (-0,02; 0,02)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		OR=0,74 (0,16; 3,36)		OR=0,18 (0,02; 1,54)	OR=4,11 (0,29; 58,32)	NIE
		RD=-0,01 (-0,03; 0,02)		RD=-0,03 (-0,05; 0,004)	RD=0,02 (-0,02; 0,06)	

nd - niemożliwe do obliczenia

Długookresowa ocena bezpieczeństwa

Długookresową ocenę bezpieczeństwa baricytynibu wnioskodawca przedstawił na podstawie badania RA-BEYOND (publikacja Van der Heijde 2018) w populacji chorych uprzednio leczonych BAR w ramach badania RA-BUILD. Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie oceny wynosił 48 tygodni.

Zgony

W czasie 48 tygodni leczenia BAR w badaniu RA-BEYOND odnotowano 1 zgon.

Tabela 48. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa - zgony

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	BAR+csDMARD	
			n (%)	N
Zgony ogółem	RA-BEYOND	48 tyg.	1 (0,4)	227

Zdarzenia niepożądane

Po 48 tygodniach terapii BAR ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,6% chorych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które według definicji w protokole badania raportowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,4% chorych, a ciężkie zakażenia u 2,6% chorych.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u ok. 82% chorych po 48 tygodniach leczenia. U 52,4% chorych wystąpiło zakażenie, w tym u 2,2% wirusem *Herpes zoster*. Gruźlicę i nowotwór złośliwy stwierdzono u pojedynczych pacjentów.

Tabela 49. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji [tyg.]	BAR+csDMARD
				n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	RA-BEYOND	227	48	24 (10,6)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*				19 (8,4)

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji [tyg.]	BAR+csDMARD
				n (%)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia ogółem				186 (81,9)
Ciężkie zakażenia ogółem				6 (2,6)
Zakażenia ogółem				119 (52,4)
Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>				5 (2,2)
Gruźlica				1 (0,4)
Nowotwór złośliwy				1 (0,4)
Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe				0 (0,0)

Ocena bezpieczeństwa baricytynibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Utrata chorych z badania

W badaniu Guidelli 2020 (okres obserwacji ok. 48 tyg.) utracono łącznie 132 spośród 446 (29,6%) chorych, w tym 74 (16,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i 58 (13,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Fitton 2020 (okres obserwacji 6 mies.) 15 spośród 69 (21,7%) chorych przerwało terapię BAR z powodu braku skuteczności.

W badaniu Spinelli 2020 wśród 59 chorych włączonych u 23 chorych możliwa była ocena w 48. tygodniu badania (ogólny wskaźnik pozostawiania chorych w badaniu wynosił wówczas 74%). Dwóch (3,8%) chorych spośród 52 chorych utracono z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Dziewięciu chorych przestało stosować BAR z powodu utraty skuteczności leczenia po medianie obserwacji 48 (IQR: 24) tygodnie. Dwóch chorych zakończyło terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 12 i 24 tygodniach, a także kolejnych dwóch chorych zakończyło udział w badaniu z powodu własnej decyzji.

Zdarzenia niepożądane

W badaniach Guidelli 2020 i Spinelli 2020 nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W badaniu Guidelli 2020 nie stwierdzono również przypadków ciężkich zakażeń.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u od 3% pacjentów (Spinelli 2020) do 13% (Fitton 2020 i Guidelli 2020). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BAR wystąpiły u ok. 6% chorych w badaniu Fitton 2020.

Tabela 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej - zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji [tyg.]	BAR n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Guidelli 2020	446	52	0 (0,0)
	Spinelli 2020	59	48	0 (0,0)
Ciężkie zakażenia ogółem	Guidelli 2020	446	52	0 (0,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Fitton 2020	69	26	9 (13,0)
	Guidelli 2020	446	52	58 (13,0)
	Spinelli 2020	59	48	2 (3,4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BAR*	Fitton 2020	69	26	4 (5,8)

* podano informację, że u tych chorych nadal stwierdzano odpowiedź na leczenie pomimo zmniejszenia dawki BAR z 4 mg do 2 mg

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BAR na podstawie opracowań wtórnych.

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił wyniki 25 przeglądów systematycznych (Cantini 2020, Fakhouri 2020, Kerschbaumer 2020, Kerschbaumer 2020a, Lee 2020, Lee 2020a, Lee 2020b, Olivera 2020, Pope 2020, Sepriano 2020, Sung 2020, Wang 2020, Bechman 2019, CADTH CRR 2019, Choy 2019, Jegatheeswaran 2019, Qiu 2019, Xie 2019, Bae 2018, Emery 2018, Huang 2018, Kunwar 2018, Bergrath 2017, Chatzidionysiou 2017, Lee 2017), które spełniały kryteria włączenia do analizy.

Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone lub spójne z wnioskami analityków uzyskanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Skrócony opis wniosków z opracowań wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej, a szczegółowo opisano je w rozdz. 7.5 oraz 7.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 51. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
CADTH CRR 2019	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Wykazano, że BAR w dawce 2 mg poprawił odpowiedź kliniczną ACR 20 po 12 tygodniach leczenia w populacji chorych na RZS, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na csDMARD lub inhibitory TNF.</p> <p>Stwierdzono statystycznie istotną poprawę HRQoL oraz aktywności choroby u chorych stosujących BAR, jednak kliniczne znaczenie tej poprawy pozostaje niejasne. Jest prawdopodobne, że korzystne działanie BAR nie różni się od TOF i bDMARD, co konsekwentnie wykazano w metaanalizach sieciowych.</p> <p>Ryzyko zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia, nowotworów złośliwych, zdarzeń sercowo-naczyniowych, dyslipidemii oraz podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych nie wydaje się różnić między BAR, a PLC, jednak uwzględnione badania nie miały wystarczającej mocy, aby ich wyniki poddać ocenie.</p> <p>Zwrócono uwagę, że w badaniu BUILD odpowiedzi ACR 20 po 12 tygodniach przyjmowania BAR uzyskano u 66% chorych (40% w grupie PLC), odpowiedzi ACR 50 u 34% chorych stosujących BAR (13% w grupie PLC), a odpowiedzi ACR 70 u 18% chorych stosujących BAR (3% w grupie PLC). W żadnym z badań nie było wyraźnych zmian w odpowiedziach ACR 20 od 12. do 24. tygodnia; jednakże wystąpił liczbowy wzrost odpowiedzi ACR 50 i ACR 70 od 12. do 24. tygodnia zarówno w grupie BAR, jak i PLC.</p> <p>Również w przypadku HAQ-DI zwrócono uwagę na wysoką częstość wystąpienia odpowiedzi w grupie PLC, co może utrudnić wykazanie klinicznie istotnej poprawy w grupie stosującej BAR. Kliniczne znaczenie poprawy aktywności choroby nie jest jasne.</p>
Cantini 2020	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 40 pełnotekstowych publikacji, dotyczących stosowania TOF, BAR, UPA lub filgotynibu u chorych na RZS. Aktywną gruźlicę stwierdzono u 79 (0,28%) spośród 28099 chorych otrzymujących TOF oraz u 10 (0,23%) spośród 4310 chorych otrzymujących BAR. Nie stwierdzono żadnego przypadku gruźlicy wśród chorych otrzymujących UPA (3437 chorych) lub filgotynib (1326 chorych).</p> <p>Wśród chorych otrzymujących TOF, 78 przypadków zaobserwowano w krajach z wysokim lub średnim wskaźnikiem zachorowania na gruźlicę. Mediana czasu od włączenia do badania do wystąpienia gruźlicy wyniosła 269 dni (9 miesięcy). Wśród chorych otrzymujących BAR, żaden z 10 przypadków nie został zaobserwowany w krajach z niskim wskaźnikiem zachorowania na gruźlicę.</p> <p>W przeglądzie potwierdzono wcześniejsze doniesienia dotyczące niskiej częstości występowania aktywnej gruźlicy, która u chorych stosujących inhibitory JAK nie przekracza 0,25%. Zwrócono uwagę, że niewielka liczba przypadków gruźlicy wśród chorych otrzymujących BAR oraz brak rozpoznania choroby u chorych stosujących UPA lub filgotynib, wynikać może z mniejszej populacji włączonej do badania, krótszego okresu obserwacji oraz niedostępności rozszerzonych, długoterminowych badań w porównaniu do TOF.</p> <p>Autorzy wskazują także na alternatywny powód różnicy w częstości występowania gruźlicy, bowiem TOF, BAR i UPA cechuje zróżnicowany stopień modulacji cytokin zależnych od JAK2/TIK2. Aktywacja JAK2 reguluje mielopoezę i produkcję GM-CSF, które są kluczowe dla kontroli gruźlicy.</p> <p>Profil bezpieczeństwa inhibitorów JAK charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia aktywnej gruźlicy.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Wnioski
Fakhouri 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Analizy przeprowadzono pod kątem oceny odpowiedzi ACR (poprawa o 20%, 50% i 70%) po 24 tygodniach. Wyniki wykazały, że wszystkie aktywne komparatory (bDMARD/tsDMARDs) w połączeniu z MTX były bardziej skuteczne niż PBO + MTX.</p> <p>Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że dla punktu końcowego ACR 20 terapia BAR 4 mg + MTX była skuteczniejsza w porównaniu do ADA + MTX (OR 1,33), ABA + MTX (OR 1,45), INF + MTX (OR 1,63) oraz RTX (OR 1,63). Nie stwierdzono różnic w ACR 50, natomiast w przypadku ACR 70, terapia BAR 4 mg + MTX była skuteczniejsza w porównaniu z ADA + MTX (OR 1,37), ABA + MTX (OR 1,86) oraz RTX + MTX (OR 2,26). Ponadto, analiza wrażliwości obejmująca dodatkowe RCT z udziałem do 20% chorych, którzy wcześniej stosowali leki biologiczne, wykazała, że BAR 4 mg + MTX jest skuteczniejszy niż TCZ + MTX w przypadku uzyskania odpowiedzi ACR20 (OR 1,44).</p> <p>Wyniki NMA sugerują, że BAR 4 mg + MTX jest skuteczną opcją leczenia w populacji chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX.</p>
Kerschbaumer 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	<p>Na podstawie wyników badania RA-BUILD stwierdzono skuteczność BAR w porównaniu z PLC u chorych po niepowodzeniu csDMARD lub MTX oraz u chorych we wczesnym RZS w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>W badaniu RA-BEAM wykazano, że BAR+MTX jest lepszy od ADA+MTX pod względem klinicznym i funkcjonalnym. Jeśli chodzi o progresję strukturalną, ADA i BAR wykazały lepszą skuteczność w porównaniu z PLC. Różnice dotyczyły wyników leczenia zgłaszanych przez chorych i CRP, ale nie liczby obrzęków stawów.</p> <p>Do badania RA-BEYOND włączono chorych z czterech badań BAR, którzy przyjmowali dawkę 4 mg oraz którzy osiągnęli stabilny wskaźnik CDAI ≤10. Chorzy kontynuowali przyjmowanie BAR w dawce 4 mg lub otrzymali dawkę zmniejszoną do 2 mg. Pomimo redukcji dawki BAR u większości chorych nie zaobserwowano progresji choroby. Stwierdzono, że większość chorych kontynuujących pełną dawkę utrzymała niską aktywność choroby CDAI w porównaniu z tymi, którzy zmniejszyli dawkę. Odsetek chorych z utrzymaną niską aktywnością choroby w grupie BAR 4 mg i BAR 2 mg po 3, 6 i 12 miesiącach wyniosła odpowiednio 93% vs 83% (p <0,001), 87% vs 75% (p <0,001) oraz 80% vs 67% (p <0,01). Ponadto, u chorych z CDAI ≤2,8 w momencie randomizacji, niewielka liczba chorych utraciła stan remisji.</p> <p>Autorzy podkreślają również, że spośród chorych, którzy w badaniu RA-BEYOND doświadczyli zaostrzenia choroby po zmniejszeniu dawki, większość (66,7%) powróciła do stanu CDAI <10 w ciągu 24 tygodni po zwiększeniu dawki do 4 mg. Z kolei, u 13 (81,3%) z 16 chorych, którzy nie odzyskali stanu CDAI <10 po 24 tygodniach, poprawa nastąpiła w kolejnym punkcie czasowym.</p>
Kerschbaumer 2020a	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	<p>Potwierdzono, że inhibitory JAK cechują się lepszą skutecznością w porównaniu z PLC w różnych chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym RZS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Autorzy publikacji wskazują na skuteczność TOF w zmniejszaniu objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS, a także w hamowaniu progresji uszkodzeń radiologicznych. Zwrócono uwagę, że u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, częstość odpowiedzi w grupach stosujących TOF i ADA była podobna do terapii skojarzonej z MTX.</p> <p>Udowodniono skuteczność BAR w dawkach 2 mg i 4 mg stosowanego u chorych nieleczonych wcześniej csDMARD, u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX i csDMARD oraz u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na terapię bDMARD, w porównaniu z PLC. Wykazano również, że u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, BAR jest skuteczniejszy w porównaniu z ADA. Zmniejszenie dawki BAR z 4 mg na 2 mg wiązało się ze zmniejszeniem liczby zakażeń o stopniu nasilenia innym niż ciężki.</p> <p>Dobrą skuteczność uzyskano także po zastosowaniu UPA, zarówno w monoterapii, jak i skojarzeniu z MTX, u chorych na RZS (nieleczonych MTX oraz z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, csDMARD, TNF i bDMARD) w porównaniu z PLC. W bezpośrednim porównaniu, wykazano ponadto uzyskanie statystycznie lepszych odpowiedzi w zakresie wyników klinicznych i funkcjonalnych przez chorych stosujących UPA+MTX w porównaniu do ADA+MTX.</p>
Lee 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>BAR+MTX oraz UPA+MTX wykazały znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi ACR20 niż ADA+MTX. Na podstawie analizy stwierdzono, że BAR+MTX uzyskał najwyższą wartość SUCRA (ang. surface under the cumulative ranking curve – powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową) dla osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR20. Oznacza to największe prawdopodobieństwo, że BAR będzie najbardziej skuteczną terapią w leczeniu chorych z aktywnym RZS pod względem tego punktu końcowego.</p> <p>BAR+MTX oraz UPA+MTX wykazały znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi ACR50 niż ADA+MTX. Ranking SUCRA wskazał, że UPA+MTX miał największe</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
		<p>prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR50, drugi w kolejności był BAR+MTX.</p> <p>Dla wskaźnika odpowiedzi ACR70 uzyskano wyniki podobne do ACR50.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa brano pod uwagę częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zakażenie wirusem VZV (półpasiec). Różnice między analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie, co sugeruje porównywalny profil bezpieczeństwa wśród TOF, BAR, UPA, ADA i filgotynibemu. W rankingu SUCRA, prawdopodobnie najbezpieczniejszym leczeniem, pod względem zakażenia półpaścem, było PLC+MTX, następnie filgotynib+MTX, ADA+MTX, UPA+MTX oraz BAR+MTX.</p>
Lee 2020a	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>TOF, BAR, UPA, filgotynib oraz peficytynib stosowane w monoterapii stanowią skuteczne interwencje w przypadku aktywnego RZS. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono występowanie różnic pomiędzy inhibitorami JAK w ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa.</p> <p>W porównaniu z PLC, wszystkie pięć inhibitorów stosowanych w monoterapii wykazywało znacznie wyższy wskaźnik odpowiedzi ACR20. Prawdopodobieństwo rankingowe oparte na wyniku analizy SUCRA wykazało, że największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem osiągnięcia ACR 20 miał peficytyn b 150 mg, a następnie peficytynib 100 mg, filgotynib 200 mg, filgotynib 100 mg, TOF 5 mg, UPA 15 mg, BAR 4 mg i placebo. Podobny rozkład uzyskano dla prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR 50 oraz ACR 70.</p> <p>W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo rankingowe oparte na SUCRA wskazywało, że najbezpieczniejszymi lekami były TOF 5 mg, peficytyn b 100 mg, BAR 4 mg i PLC, a następnie filgotynib 100 mg, UPA 15 mg, peficytyn b 100 mg i filgotynib 200 mg. Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane nie różniła się istotnie między inhibitorami JAK, z wyjątkiem TOF w dawce 5 mg i PLC.</p>
Lee 2020b	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>TOF, BAR, UPA, filgotynib stanowią skuteczne interwencje w przypadku aktywnego RZS u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na bDMARD. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono występowanie różnic pomiędzy inhibitorami JAK w ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa.</p> <p>TOF, BAR, UPA i filgotynib osiągnęły istotną odpowiedź ACR 20 w porównaniu z PLC. Prawdopodobieństwo rankingu oparte na wyniku analizy SUCRA wskazało, że najwyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR 20 miał UPA 15 mg, a następnie filgotynib 200 mg, BAR 4 mg, filgotyn b 100 mg, TOF 5mg i PLC. Z kolei, największe prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR 50 miał BAR w dawce 4 mg, a następnie filgotynib 200 mg, TOF 5 mg, UPA 15 mg, filgotyn b 100 mg i PLC. Natomiast największe prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika odpowiedzi ACR 70, miał TOF 5 mg, a następnie BAR 4 mg filgotynibu 200 mg, filgotynib 100 mg, UPA 15 mg i PLC.</p> <p>Pod względem bezpieczeństwa oceniono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zakażenia półpaścem. Różnice między grupami interwencyjnymi nie były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo rankingowe oparte na SUCRA wskazało, że pod względem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych najbezpieczniejszymi lekami były TOF 5 mg i PLC, a następnie filgotynib 200 mg, filgotyn b 100 mg, BAR 4 mg i UPA 15 mg. Różnice między grupami interwencyjnymi nie były istotne statystycznie pod względem zakażenia półpaścem.</p>
Olivera 2020	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Wśród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, ocenianych w przeglądzie, stwierdzono, że ryzyko zakażenia półpaścem było istotnie zwiększone u chorych otrzymujących inh bitory JAK w porównaniu z innymi terapiami i/lub placebo. Ponadto w analizie podgrup stwierdzono wyższe ryzyko względne (RR) półpaśca u chorych narażonych na TOF lub BAR w porównaniu z filgotynibem lub UPA. Chociaż jest to jedynie porównanie jakościowe, różnica ta może być związana z faktem, że zarówno filgotynib, jak i UPA są selektywnymi inhibitorami JAK1, podczas gdy TOF jest inh bitorem JAK1/JAK3, a BAR jest inhibitorem JAK1/JAK2.</p> <p>Ponadto, wyniki RCT baricytynibu w RZS wskazują na zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza przy dawce 4 mg na dobę. Opierając się na tym doniesieniu, FDA zatwierdziła BAR w Stanach Zjednoczonych wyłącznie w dawce 2 mg dziennie we wskazaniu RZS.</p>
Pope 2020 ⁶	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny)</p>	<p>Na podstawie metaanalizy sieciowej dokonano porównania skuteczności zatwierdzonych inhibitorów JAK w przypadku umiarkowanego do ciężkiego RZS po</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
	<p>wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>12 i 24 tygodniach. Wszystkie zatwierdzone inhibitory JAK były skuteczniejsze niż csDMARD z 95% prawdopodobieństwem. UPA w dawce 15 mg na dobę w monoterapii oraz w połączeniu z csDMARD wykazał wyższą częstość wystąpienia odpowiedzi ACR 20/50/70 i DAS28-CRP u chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na csDMARD w porównaniu z innymi inhibitorami JAK.</p> <p>Częstość odpowiedzi ACR 50 po 12 tygodniach terapii skojarzonej z csDMARD była najwyższa dla UPA 15 mg (mediana [95% CI]: 43,4% [33,4%, 54,5%]), a następnie TOF 5 mg (38,7% [28,6%, 49,8%]), BAR 2 mg (37,1% [25,0%, 50,6%]) oraz BAR 4 mg (36,7%, [27,2%, 47,0%]). Podobne wyniki zaobserwowano dla ACR 20 i ACR 70, a także w 24. tygodniu.</p> <p>Najwyższy wskaźnik remisji klinicznej w 12. tygodniu stwierdzono w przypadku UPA (29,8% [16,9%, 47,0%]), a następnie TOF 5 mg (24,3%, [12,7%, 40,2%]), BAR 4 mg (22,8%, [11,8%, 37,5%]) i BAR 2 mg (20,1%, [8,6%, 37,4%]). Podobne wyniki zaobserwowano w 24. tygodniu.</p> <p>W przypadku monoterapii częstość odpowiedzi ACR 50 była wyższa dla UPA (38,5% [25,3%, 53,2%]) niż TOF (30,4% [18,3%, 45,5%]). Różnice w miarach skuteczności nie były istotne statystycznie między inhibitorami JAK.</p>
<p>Sepriano 2020</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Na podstawie dziewięciu badań RCT stwierdzono, że częstość występowania półpaśca jest wyższa dla wszystkich inhibitorów JAK w porównaniu z PLC. Ryzyko zakażenia w związku ze stosowaniem inhibitora JAK odnotowano w trzech badaniach bezpośrednich. W dwóch badaniach ryzyko było niskie i porównywalne między TOF (1-2%) lub BAR (2%), a ADA (2%). Natomiast nieco większe ryzyko odnotowano w trzecim badaniu, porównującym BAR (2-3%) z MTX (1%), przy czym warto zauważyć, że w tym badaniu przypadki półpaśca występowały głównie u chorych z populacji japońskiej.</p> <p>Autorzy publikacji zwracają uwagę, że w przypadku stosowania inhibitorów JAK dane sugerują zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dane te są zgodne z niedawną zbiorczą analizą badań klinicznych BAR, w którym żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występowała wyłącznie u chorych otrzymujących BAR w dawce 4 mg, ale nie BAR w dawce 2 mg lub placebo. Dodatkowe zdarzenia obserwowano u chorych leczonych BAR w dawce 2 i 4 mg po pierwszych 24 tygodniach ekspozycji.</p>
<p>Sung 2020</p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>TOF, BAR, UPA i filgotyn b stanowią skuteczne interwencje w przypadku aktywnego RZS u chorych nieleczonych uprzednio DMARD. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stwierdzono występowanie różnic pomiędzy inhibitorami JAK w ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Prawdopodobieństwo rankingowe oparte na wynikach analizy SUCRA wykazało, że największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem pod względem osiągnięcia ACR 20 miał UPA 15 mg, a następnie BAR 4 mg, TOF 5 mg, filgotynib 200 mg i MTX. Terapia TOF, BAR, UPA i filgotynibem wiązała się z wystąpieniem znacząco wyższej odpowiedzi ACR 50 i ACR 70 w porównaniu z MTX. Największe prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźników odpowiedzi ACR 50 i ACR 70 miał TOF w dawce 5 mg, a następnie UPA 15 mg, BAR 4 mg, filgotyn b 200 mg i MTX.</p> <p>W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo rankingowe oparte na SUCRA wskazywało, że najbezpieczniejszymi lekami były TOF 5 mg, BAR 4 mg i MTX, a następnie UPA 15 mg i filgotynib 200 mg. Różnice między inhibitorami nie były istotne statystycznie pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu z powodu AE.</p>
<p>Wang 2020</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości</p>	<p>Na podstawie wyników metaanalizy stwierdzono, że terapia TOF i BAR nie wiązała się z istotnym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Autorzy publikacji zwracają uwagę, że stosowanie BAR i UPA było związane z występowaniem większej liczby zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC. Równocześnie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (innych niż zakażenie półpaścem) była porównywalna z PLC.</p> <p>Infekcje były ogólnie częstsze w przypadku TOF, BAR i UPA niż w przypadku PLC. Wśród leczonych grup stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia półpaśca w przypadku BAR w porównaniu z PLC.</p> <p>Ze względu na ograniczenia, nie było możliwe określenie ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania TOF lub BAR, ponieważ we włączonych do metaanalizy badaniach nie zgłaszano zdarzeń zakrzepowych.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
Bechman 2019	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	<p>Badanie wykazało większe ryzyko wystąpienia półpaśca podczas stosowania BAR niż PLC.</p> <p>Najbardziej charakterystycznym powikłaniem spośród zakażeń spowodowanych inhibitorem JAK, był stan reaktywacji wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Częstość występowania półpaśca podczas stosowania BAR była podobna dla fazy wydłużonej badań klinicznych oraz badań dla podwyższonej dawki (3,4 vs 3,2), co więcej wykazano istotnie zwiększone ryzyko półpaśca podczas stosowania BAR w porównaniu z PLC. Ogółem dla inhibitorów JAK odsetek wyniósł około 3,23 na 100 pacjentolat i jest on wyższy niż obserwowany przy terapii anty-TNF oraz PLC, dla których odsetek wynosi odpowiednio 1,6 i 1,05. Równocześnie metaanaliza sieciowa nie potwierdziła, że różnice między analizowanymi lekami są klinicznie istotne.</p> <p>W badaniu nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia przy zastosowaniu dawki inhibitora JAK zgodnej z zaleceniami w porównaniu z PLC.</p>
Choy 2019	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że w populacji chorych leczonych uprzednio csDMARD i inhibitorami TNF-α sarilumab wykazał wyższą skuteczność w porównaniu z BAR w dawce 2 mg, TOF i certolizumabem w 24-tygodniowym mTSS oraz podobną skuteczność w porównaniu z BAR w dawce 4 mg, ADA, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem i TOC w odniesieniu do wszystkich innych wyników.</p> <p>W populacji chorych leczonych uprzednio inhibitorami TNF-α większą skuteczność obserwowano dla sarilumabu w porównaniu z BAR w przypadku ACR50 i DAS28 <2,6 oraz w porównaniu z abataceptem, golimumabem, tocilizumabem i rytuksymabem w przypadku DAS28 <2,6.</p>
Jegatheeswaran 2019	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Skuteczność BAR u chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności, u których odpowiedź na csDMARD była niewystarczająca, oceniono na podstawie wyników badania RA-BUILD. Wykazano skuteczność ze znacznie wyższymi wartościami ACR20, 50 i 70 osiągniętymi przy dawkach 2 i 4 mg w tygodniach 12 i 24. Istotnie większy odsetek chorych osiągnął również drugorzędowe punkty końcowe po obu dawkach, w tym niską aktywność choroby i remisję zgodnie z DAS28CRP <3,2 i <2,6 w tygodniach 12 i 24.</p> <p>W badaniu RA-BEACON stwierdzono, że BAR w dawce 4 mg był znacznie skuteczniejszy w porównaniu z placebo u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na biologiczne DMARD (inhibitory TNF), przy czym wyższy odsetek chorych spełniał ACR 20, DAS28CRP <3,2 i HAQ-DI po 12 tygodniach (wszystkie p <0,001).</p> <p>Kolejnym, analizowanym w przeglądzie badaniem było RA-BEGIN, w którym porównywano skuteczność BAR w monoterapii i w skojarzeniu z MTX w porównaniu z monoterapią MTX, u chorych wcześniej nieleczonych csDMARD (lub z minimalną ekspozycją na csDMARD). Stwierdzono, że terapia BAR w monoterapii oraz w skojarzeniu z MTX nie tylko nie jest gorsza, ale także lepsza od monoterapii MTX po 24 tygodniach (p <0,01), ze znaczną poprawą aktywności choroby i wyników chorych. Poprawa nastąpiła już w 1 tygodniu i utrzymywała się do 52 tygodnia.</p> <p>Z kolei, w badaniu RA-BEAM BAR porównywano z ADA i PLC u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, którzy nie otrzymywali wcześniej leków biologicznych. ACR20 był znacząco wyższy w ramieniu BAR w porównaniu z PLC (70 vs 40%; p <0,001) w 12. tygodniu. Ponadto, stwierdzono, że BAR był zarówno nie gorszy z marginesem 12%, jak i lepszy od ADA (70 vs 61%; p = 0,01) w 12. tygodniu. Wyniki te utrzymywały się przez 52 tygodnie badania.</p> <p>W badaniach RA-BEAM, BUILD i BEGIN oceniano także progresję strukturalnego uszkodzenia stawów przy użyciu zmodyfikowanej skali van der Heijde Sharpa. Zmniejszenie progresji radiologicznej zaobserwowano w 24. tygodniu zarówno dla BAR, jak i dla ADA w porównaniu z PLC (BEAM), było statystycznie lepsze dla BAR+MTX w porównaniu z monoterapią MTX (BEGIN) oraz dla obu BAR 2 i 4 mg w porównaniu z PLC (BUILD).</p> <p>Wykazano, że maksymalna skuteczność BAR została osiągnięta przy dawce 4 mg.</p> <p>W ocenie profilu bezpieczeństwa autorzy wskazują, że najczęstsze AE obejmowały nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, podwyższony poziom cholesterolu LDL i trombocytozę. Zintegrowana analiza profilu bezpieczeństwa u 3492 chorych, którzy otrzymali BAR wykazała brak różnic w częstości zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nowotworów złośliwych, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub ciężkich zakażeń po podaniu 4 mg w porównaniu z PLC lub 4 mg w porównaniu z 2 mg. Zwrócono uwagę, że ogólnie wyższe wskaźniki zakażeń występowały częściej w grupie BAR 4 mg w porównaniu z PLC, zwłaszcza w przypadku półpaśca. Innym zgłaszanym AE była zakrzepica żył głębokich / zator tętnicy płucnej. Nie zaobserwowano średniej zmiany stężenia hemoglobiny między PLC a BAR, ale zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby neutrofilii, niewielki wzrost liczby trombocytów oraz łagodne przemijające</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Wnioski
		zapalenie transamininy i przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny, a także wzrost stężenia cholesterolu HDL i LDL (stosunek niezmienny).
Qiu 2019	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o niskiej jakości	<p>Autorzy przeglądu wskazują, że leczenie BAR, niezależnie od dawki 2 mg i 4 mg, znacząco indukuje wzrost stężenia LDL-C i HDL-C u chorych na RZS w porównaniu z PLC, zarówno w 12., 24. i 52. tygodniu.</p> <p>Zwrócono także uwagę, że zwiększenie stężenia LDL-C i HDL-C wywołane przez BAR było silnie związane z dawką leczniczą, ale nie z czasem trwania leczenia.</p> <p>Stwierdzono, że nie było istotnych różnic w ryzyku sercowo-naczyniowym między grupami BAR i PLC w okresie obserwacji trwającym 52 tygodnie. Ponieważ jednak nie zidentyfikowano związku przyczynowego między zmienionym poziomem lipidów a ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie można całkowicie wykluczyć tego problemu.</p> <p>W badaniu wykazano, że różne inhibitory JAK, z wyjątkiem peficytynibu, prowadzą do podwyższenia zarówno poziomów LDL-C, jak i HDL-C. Autorzy publikacji zwracają uwagę, że RZS jest silnie związany ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, które trudno jest w pełni wyjaśnić tradycyjnymi czynnikami ryzyka. Co więcej, aktywny RZS powoduje spadek zarówno poziomów LDL-C, jak i HDL-C. Jest to tzw. „paradoks lipidowy”, powodujący zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe oraz spadek frakcji lipidowych.</p>
Xie 2019	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny włączonych badań) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>W oparciu o najlepsze dostępne dowody z randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzona metaanaliza wskazała, że inhibitory JAK nie mają istotnego wpływu na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u dorosłych chorych na RZS. Równocześnie, autorzy przeglądu wykazali, że terapia BAR ma związek ze zwiększonym ryzykiem wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, chociaż wynik nie był istotny statystycznie.</p> <p>Na podstawie subanalizy, stwierdzono, że zwiększone ryzyko było w dużej mierze spowodowane żylnymi chorobami zakrzepowo-zatorowymi, a nie poważnymi niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.</p> <p>Równocześnie, autorzy zwracają uwagę, że w uwzględnionych w analizie badaniach klinicznych częstość występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych była różna. Zdarzenia te wystąpiły u chorych otrzymujących BAR w dawce 4 mg i równocześnie u żadnego chorego w grupie otrzymującej BAR w dawce 2 mg. Biorąc pod uwagę częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyniki sugerują, że znacznie bezpieczniejszą opcją terapeutyczną jest BAR w dawce 2mg.</p>
Bae 2018	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Wyniki metaanalizy sugerują, że TOF i BAR stosowane w skojarzeniu z MTX są najskuteczniejszymi metodami leczenia chorych na aktywne RZS, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na DMARD lub leki biologiczne.</p> <p>Autorzy publikacji zasugerowali, że istnieją różnice w skuteczności między inhibitorami JAK i ADA. Uzyskanie odpowiedzi ACR20 jest bardziej prawdopodobne przy stosowaniu TOF lub BAR, w skojarzeniu z MTX w porównaniu z ADA+MTX.</p> <p>Nie zaobserwowano istotnej różnicy w liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych między analizowanymi interwencjami, co sugeruje porównywalne bezpieczeństwo między różnymi schematami leczenia TOF i BAR oraz PLC.</p> <p>W przeglądzie przedstawiono wyniki metaanalizy, w której połączono dowody z bezpośrednich i pośrednich porównań w celu oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa BAR. Stwierdzono, że są one zgodne z wynikami poprzednich metaanaliz bezpośrednich porównań wskazujących, że leczenie TOF i BAR doprowadziło do statystycznie istotnej poprawy według kryteriów odpowiedzi (ACR20) w porównaniu z PLC.</p>
Emery 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IIB Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>W celu oceny skuteczności BAR stosowanego w monoterapii, w publikacji przeanalizowano wyniki badania RA-BEGIN z udziałem chorych nieleczonych uprzednio MTX (lub chorych, którzy otrzymali MTX przez mniej niż 3 tygodnie).</p> <p>Stwierdzono, znacznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20/50/70 w grupie chorych otrzymujących BAR+MTX lub BAR w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej MTX ($p \leq 0,01$), natomiast wskaźniki ACR były podobne dla BAR+MTX i BAR w monoterapii.</p> <p>Odsetek chorych z remisją DAS28 był istotnie wyższy w przypadku terapii skojarzonej BAR+MTX ($p \leq 0,01$) i monoterapii BAR ($p \leq 0,05$) niż w przypadku monoterapii MTX.</p> <p>Autorzy zwrócili uwagę, że zmiana całkowitego wyniku Sharpa w stosunku do wartości wyjściowych badania była istotnie wyższa niż w przypadku monoterapii MTX ($p \leq 0,05$) tyko dla terapii skojarzonej BAR+MTX, a nie dla BAR w monoterapii.</p> <p>Pod względem wystąpienia remisji DAS28, zasugerowano, że BAR i TCZ mogą być skuteczniejsze jako monoterapia, w porównaniu z ABA, ADA lub etanereceptem, jednak do potwierdzenia niezbędne jest przeprowadzenie badania bezpośrednio porównującego te leki.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
Huang 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Nie zaobserwowano istotnych różnic w zdarzeniach niepożądanych leku między BAR w dawce 2 mg i 4 mg po 12 tygodniach obserwacji. Jednak analiza ta wykazała, że ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było znacznie większe w przypadku BAR w dawce 4 mg w porównaniu z BAR w dawce 2 mg po 24 tygodniach obserwacji.</p> <p>Wszystkie działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zakażenia, nowotwory złośliwe i poważne zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń serca, były podobne zarówno dla BAR w dawce 2 mg, jak i BAR w dawce 4 mg.</p>
Kunwar 2018	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Większość chorych otrzymujących BAR nie była uprzednio leczona żadnym bDMARD (z wyjątkiem jednego badania). W analizowanej populacji stwierdzono, że w uzyskiwaniu odpowiedzi ACR20/50/70 przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (w krótkim okresie obserwacji) BAR w dawce 2 mg i 4 mg jest lepszy niż PLC. Podobnie, znacznie większy odsetek chorych osiągnął remisję podczas leczenia BAR niż PLC. Porównanie pomiędzy dawkami 4 i 2 mg BAR nie wykazało różnic w miarach skuteczności.</p> <p>Profil bezpieczeństwa był podobny w grupach stosujących BAR i PLC z podobną liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów złośliwych i częstości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnotowano bardzo niewielką liczbę zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w grupach otrzymujących BAR i żadnego w grupie PLC. Stosowanie BAR wiązało się ze zmniejszeniem liczby neutrofilów i zwiększeniem stężenia kreatyniny, AIAT oraz cholesterolu LDL i HDL. Te zmiany były zgłaszane jako niewielkie i przemijające we wszystkich leczonych grupach. Ryzyko zakażenia półpaścem było zwiększone po podaniu BAR w dawce 4 mg w porównaniu z PLC, jednakże ci chorzy byli jednocześnie leczeni lekami z grupy DMARDs.</p>
Bergrath 2017	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>Na podstawie dostępnych dowodów RCT stwierdzono, że TOF w monoterapii ma porównywalną skuteczność do obecnie dostępnych leków biologicznych stosowanych u chorych na RZS, u których odpowiedź na niebiologiczne DMARD była niewystarczająca, pod względem poprawy objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz sprawności fizycznej. Autorzy publikacji wykazali, że pod względem uzyskania odpowiedzi ACR 50 po 24 tygodniach TOF jest prawdopodobnie bardziej korzystny w porównaniu z BAR w dawce 2 mg stosowanym w skojarzeniu z DMARD. Wykazano prawdopodobnie korzystniejsze działanie TOF+DMARDs w porównaniu z etanerceptem + DMARDs, infliksymabem + DMARDs, BAR w dawce 2 mg + DMARDs.</p>
Chatzidionysiou 2017	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIB Skala AMSTAR: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>W ramach przeglądu nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii ≥ 1 lekami csDMARDs. Wnioski oparto na danych dla chorych po niepowodzeniu ≥ 1 lekiem csDMARDs.</p> <p>Wyniki badań RA-BEAM oraz RA-BUILD (w których uczestniczyło co najmniej 50% chorych po niepowodzeniu ≥ 2 leków csDMARDs) wskazują na wysoką skuteczność BAR w skojarzeniu z csDMARDs w leczeniu chorych po niepowodzeniu csDMARDs. Istotną statystycznie korzyść z terapii BAR w ocenie ACR20 po 12 tyg. stwierdzono względem PLC+csDMARDs (p-wartość $<0,001$) oraz względem ADA+MTX (p-wartość $<0,05$).</p> <p>Podobnie, na podstawie analizy wyników badań oceniających ACR20 po 12/24 tyg., w populacjach chorych uprzednio nieleczonych, jak również po niepowodzeniu terapii bDMARDs, wykazano znamienne statystycznie przewagę baricytynibu (z lub bez MTX) względem PLC+MTX oraz względem MTX (p-wartości $<0,001$).</p> <p>Stosowanie BAR wiązało się z ryzykiem redukcji poziomu hemoglobiny, jednakże ryzyko względne ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie w porównywanych grupach.</p> <p><u>Jak wskazują autorzy przeglądu, badania dla BAR stanowiły źródła danych o niskim ryzyku błędu systematycznego.</u></p>
Lee 2017	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: przegląd o bardzo niskiej jakości	<p>W ramach przeglądu nie analizowano podgrupy chorych po niepowodzeniu terapii ≥ 2 lekami csDMARDs. Wnioski oparto na danych dla wszystkich chorych, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.</p> <p>Autorzy opracowania przeprowadzili metaanalizę sieciową dla BAR na podstawie danych pochodzących z włączonych badań. Badania te przeprowadzono na heterogenicznych populacjach.</p> <p>Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono istotną statystycznie przewagę BAR+csDMARDs oraz BAR względem PLC+csDMARDs w ocenie ACR20 (parametr OR wynosił odpowiednio: 3,13 (95% CI: 2,32; 4,33) oraz 3,00 (95% CI: 1,50; 6,24)).</p> <p>Ranking prawdopodobieństwa skuteczności porównywanych interwencji (ocena ACR20) wskazał na najwyższą skuteczność BAR 4 mg podawanego w skojarzeniu z</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Wnioski
		<p>csDMARDs, a w następnej kolejności BAR 4 mg w monoterapii, BAR 2 mg + csDMARDs, ADA+MTX, przy najniższej skuteczności PLC+csDMARDs.</p> <p>Najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa, na podstawie przeprowadzonej NMA w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie leczenia, stwierdzono przy terapii BAR 4mg w monoterapii, następnie PLC+csDMARDs, BAR 2 mg + csDMARDs, ADA+MTX. Najmniej korzystny profil bezpieczeństwa stwierdzono w ocenie BAR 4mg + csDMARDs. Jednakże ocena parametrów OR nie wykazała istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.</p>

Informacje nt. skuteczności dawki 2 mg na podstawie ChPL oraz EMA EPAR

Wg ChPL Olumiant zalecana dawka preparatu Olumiant to 4 mg raz na dobę. *Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też 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.*

Ponadto dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana u pacjentów z klirensiem kreatyniny mieszczącym się w granicach 30 do 60 ml/min oraz u pacjentów przyjmujących inhibitory transportera anionów organicznych 3 (OAT3) o silnym potencjale hamującym, takie jak probenecyd.

Różnice w skuteczności między dawkami 4 mg i 2 mg były najwyraźniej zaznaczone w populacji, która w nieprawidłowy sposób odpowiadała na leczenie biologicznym DMARD (RA-BEACON), w której statystycznie istotną różnicę w składowych ACR, takich jak liczba obrzękniętych stawów, liczba tkliwych stawów oraz OB, osiągnięto między grupami otrzymującymi produkt Olumiant 4 mg i placebo po 24 tygodniach, ale nie między grupami otrzymującymi produkt Olumiant 2 mg i placebo. Ponadto, w badaniach RA-BEACON i RA-BUILD początek działania zaobserwowano szybciej, a jego intensywność była ogólnie większa w grupach otrzymujących 4 mg niż w tych, które otrzymywały 2 mg.

W długotrwałym okresie przedłużenia badania pacjentów z badań RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON, u których osiągnięto utrzymującą się niską aktywność choroby lub remisję (wynik w skali CDAI ≤ 10) po co najmniej 15 miesiącach terapii produktem leczniczym Olumiant 4 mg raz na dobę, ponownie przydzielono losowo do grup w stosunku 1:1 z zastosowaniem ślepej próby - jedna grupa w dalszym ciągu otrzymywała 4 mg raz na dobę, a druga miała zmniejszoną dawkę do 2 mg raz na dobę. U większości pacjentów niska aktywność choroby lub remisja, określone na podstawie skali CDAI, utrzymała się:

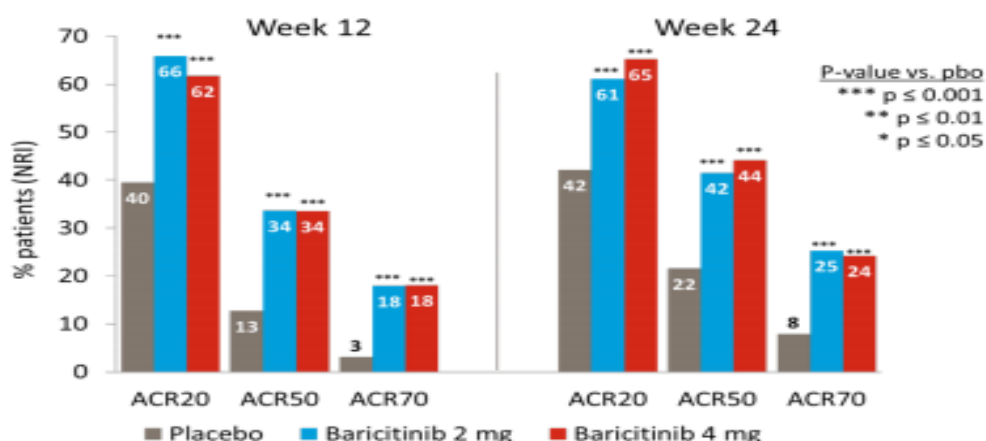
- *Po 12 tygodniach: 234/251 (93%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 207/251 (82%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$).*
- *Po 24 tygodniach: 163/191 (85%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 144/189 (76%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,05$).*
- *Po 48 tygodniach: 57/73 (78%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 51/86 (59%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,05$).*

U większości pacjentów, u których aktywność choroby wzrosła po zmniejszeniu dawki, udało się odzyskać kontrolę choroby po ponownym zwiększeniu dawki do 4 mg.

W badaniu I4V-MC-JADA wskaźniki odpowiedzi ACR20 w 12. tygodniu wyniosły 54% dla dawki 2 mg/dzień i 75% dla dawki 4 mg/dzień.

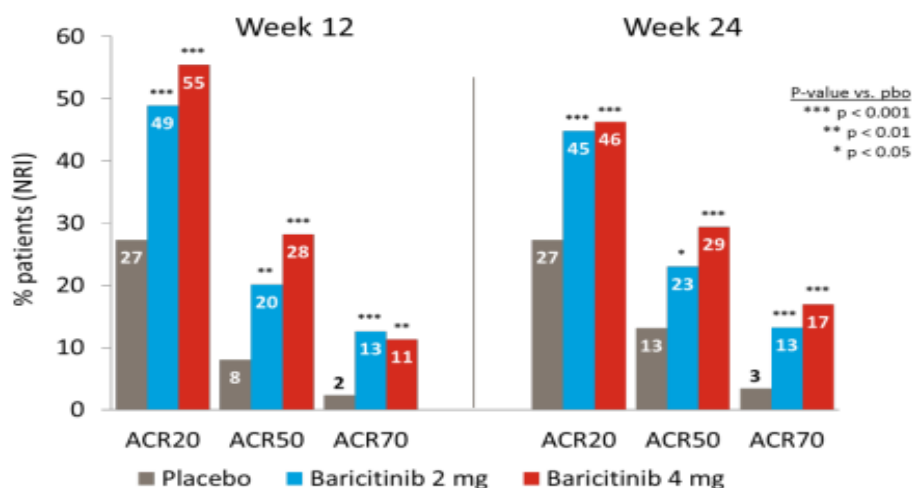
W badaniu RA-BUILD, zarówno dawki 2 mg jak i 4 mg baricytynibu raz na dobę, wykazały istotną statystycznie i klinicznie poprawę w porównaniu z placebo w zakresie remisji (wg ACR20/50/70), częstości uzyskania niskiej aktywności choroby, sprawności fizycznej (w tym porannej sztywności stawów) zmęczenia, bólu, a także wg kwestionariuszy SF-36 PCS i EQ-5D-5L.

Rysunek 1. Wyniki skuteczności wg kryteriów ACR (badanie RA-BUILD, źródło EPAR Olumiant)

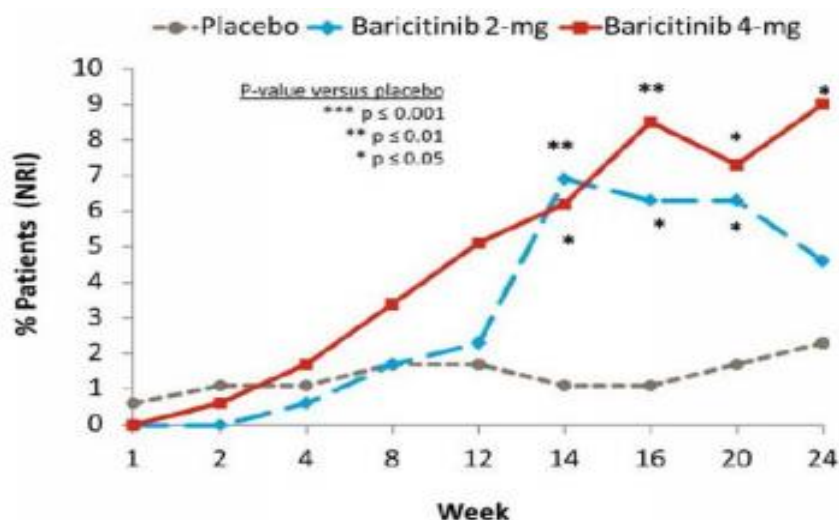


W badaniu RA-BEACON, czyli w populacji pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub kilkoma lekami biologicznymi, wyniki były lepsze w przypadku dawki 4 mg/dzień niż w przypadku 2 mg/dzień.

Rysunek 2. Wyniki skuteczności wg kryteriów ACR (badanie RA-BEACON, źródło EPAR Olumiant)



Rysunek 3. Wyniki skuteczności - remisja wg skali SDAI (badanie RA-BEACON, źródło EPAR Olumiant)



Wyniki badań RA-BUILD i RA-BEACON wskazują, że dawka 4 mg prowadzi do zwiększonej częstości występowania SAE i czasowego przerywania leczenia w porównaniu z dawką 2 mg, dlatego z punktu widzenia bezpieczeństwa mała dawka jest zalecana pacjentom wrażliwym, takim jak osoby w podeszłym wieku czy długo leczeni pacjenci z nawracającymi zakażeniami (badaniach obejmujących obie dawki w ciągu 16 tygodni zakażenia wystąpiły u 31,9% i u 28,8% pacjentów otrzymujących odpowiednio 4 mg i 2 mg BAR).

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) należały zwiększenie stężenia cholesterolu LDL: 33,6%, zakażenia górnych dróg oddechowych: 14,7% i ból głowy (3,8%). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpasca (1,4%).

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.

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Olumiant należy sprawdzić, czy pacjent nie ma gruźlicy. Nie należy go podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków.

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 lat 2017-2020) oraz FDA (z 2020 r.). 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).

Zlecono również, aby podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej dawki baricytynibu (≤ 2 mg/dobę lub ≥ 4 mg/dobę). Na podstawie dostarczonych danych, komitety PRAC i CHMP zgodnie uznały, że wpływ BAR na stężenie AIAT i AspAT we krwi jest zależne od stosowanej dawki leku oraz zalecono umieszczenie tej informacji w ChPL.

W dokumencie z FDA wymieniono, analogiczne do tych zawartych w ChPL oraz dokumentach EMA, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem baricytynibu.

Podczas wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego w dniu 13.05.2021 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

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa baricytynibu stosowanego w ramach rozszerzonych kryteriów włączania do Programu lekowego B.33, czyli wśród chorych:

- z umiarkowaną aktywnością RZS w I linii leczenia programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia csDMARDs;
- z umiarkowaną lub wysoką aktywnością RZS w II i dalszych liniach leczenia programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, tocilizumabem lub tofacetynybem.

Ocenę w ramach I linii leczenia PL wnioskodawca przedstawił na podstawie badań bezpośrednio porównujących baricytynib + csDMARD z csDMARD w populacji z umiarkowaną i wysoką aktywnością choroby. Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD przeprowadzona dla 24-tyg. obserwacji wykazała istotną statystycznie przewagę BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD w zakresie większości kluczowych punktów końcowych, m.in.: jakości życia wg HAQ-DI i FACIT-F, osiągnięcia remisji i niskiej aktywności choroby wg kryteriów ACR20/50/70, odpowiedzi na leczenie wg skal DAS28, SDAI, CDAI i VAS, a także oceny progresji radiologicznej.

W przypadku oceny skuteczności BAR w II i dalszych liniach leczenia w PL wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi komparatorami (tofacytynibem i tocilizumabem). W związku z czym przedstawił porównanie pośrednie metodą Buchera z wykorzystaniem wspólnego komparatora (PLC). Wyniki porównania w 12-tyg. okresie obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR a TOF w zakresie większości punktów końcowych takich jak: ocena jakości życia (wg HAQ-DI, FACIT-F, EQ-5D), odpowiedzi na leczenie wg skali DAS28 i SDAI, oceny aktywności choroby w skali VAS czy kryteriów ACR.

W ramach porównania BAR vs TCZ istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii raportowano w przypadku oceny zdrowia fizycznego wg formularza SF-36, w zakresie częstości uzyskania remisji oraz niskiej aktywności choroby wg skali DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20. W przypadku pozostałych punktów końcowych (częstości uzyskania istotnej klinicznie poprawy w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI, zmiany wskaźnika HAQ-DI względem wartości początkowych, oceny zdrowia psychicznego wg formularza SF-36, w zakresie zmiany względem wartości początkowych w ocenie funkcjonalnej osób przewlekle chorych wg kwestionariusza FACIT-F, aktywności choroby w skali VAS, częstości wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ACR50 i ACR70) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Długookresową skuteczność baricytynibu wnioskodawca przedstawił na podstawie badania RA-BEYOND zawierającego dane chorych, którzy ukończyli pełny cykl leczenia w ramach badania RA-BEAM lub RA-BUILD. Wyniki po 148 tygodniach obserwacji wskazują, że remisja aktywności choroby według skali SDAI została odnotowana u 33,1% wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie, a niską aktywność choroby wg skali SDAI raportowano u 80,9% takich pacjentów. Ponadto po drugim roku leczenia (100 tygodni obserwacji) brak progresji radiologicznej odnotowano u większości chorych (powyżej 70%).

Do analizy wnioskodawcy włączono również 3 publikacje odnoszące się do skuteczności praktycznej. W badaniu Fitton 2020 po ok. 26 tygodniach terapii remisja aktywności choroby wg skali DAS28 została odnotowana u ok. 37% chorych, a niska aktywność choroby wg tej samej skali występowała u ok. 10% chorych. W badaniu obserwacyjnym Spinelli 2020 po 48 tygodniach leczenia (mediana) remisja choroby została odnotowana u 21,7-39,1% chorych w zależności od zastosowanej skali (najwyższy odsetek uzyskano oceniając aktywność choroby według skali DAS28-CRP). W badaniu Guidelli 2020 po ok. 26 tygodniach aktywność choroby wyniosła 1,94 pkt i 2,68 pkt wg skali DAS28-CRP oraz 4,1 pkt i 8,3 pkt w skali CDAI odpowiednio u chorych nieleczonych przednio bDMARD oraz u chorych niepowodzeniem terapii bDMARDs.

Wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy badań RA-BEAM i RA-BUILD wskazuje, że różnica w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami BAR i PLC nie była istotna statystycznie. Jedynie w przypadku badania RA-BEAM zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie BAR (71,3%) w porównaniu do grupy PLC (60,5%) (NNH = 9, (95% CI: 5; 20)).

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów pomiędzy BAR a TOF oraz pomiędzy BAR a TCZ. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz w częstości występowania ciężkich zakażeń wśród chorych leczonych BAR i TCZ, natomiast w częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść baricytynibu w porównaniu do TOF.

Długookresowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że po 48 tygodniach terapii BAR w badaniu RA-BEYOND ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,6% chorych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które według definicji w protokole badania raportowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,4% chorych, a ciężkie zakażenia u 2,6% chorych.

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił również wyniki łącznie 25 przeglądów systematycznych. Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone lub spójne z wnioskami analityków uzyskanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego i zostały szczegółowo przedstawione w rozdz. 4.2.2.1 niniejszej AWA.

Wg informacji zawartych w ChPL Olumiant oraz EPAR Olumiant zalecana dawka preparatu Olumiant to 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku ≥ 75 lat oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Można ją 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. W okresie przedłużenia obserwacji pacjentów z badań RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON, u których osiągnięto niską aktywność choroby lub remisję wg skali CDAI, po 48 tygodniach wyniki utrzymały się u 78% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu dawkę 4 mg w porównaniu do 59% pacjentów u których zmniejszono dawkę do 2 mg.

Jednym z istotnych ograniczeń analizy jest brak ogólnodostępnych badań dla populacji chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki pochodzą z danych nieopublikowanych i nie można sprawdzić ich wiarygodności.

Dodatkowym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo baricytynibu z tofacytynibem i tocilizumabem. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie powoduje, że wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również brak porównania z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w II i dalszych liniach leczenia wnioskowanego programu lekowego, czyli inhibitorami TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) oraz rytuksymabem. Leki te wg odnalezionych wytycznych oraz danych NFZ są rekomendowane i stosowane w analizowanym wskazaniu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce baricytynibu (Olumiant) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją tj. terapię produktem leczniczym Olumiant (baricytynib) porównano w I linii leczenia z metotreksatem (MTX) oraz adalimumabem (ADA) – komparator dodatkowy, a w II i kolejnych liniach leczenia z toczilizumabem (TCZ) i tofacytynibem (TOF).

Z uwagi na fakt, że ADA nie stanowi refundowanej technologii dla pacjentów z umiarkowanym RZS, wyniki porównania z tym lekiem nie zostaną zaprezentowane w Analizie weryfikacyjnej. Wyniki porównania BAR+MTX z ADA+MTX można odnaleźć w analizie wnioskodawcy.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania z metotreksatem oraz adalimumabem oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z toczilizumabem i tofacytynibem.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W ramach CUA przyjęto 45-letni horyzont czasowy tj. dożywotni, co wynika ze specyfiki RZS. Natomiast w ramach CMA przyjęto 2-letni horyzont czasowy argumentując to czasem trwania decyzji o refundacji.

Dyskontowanie

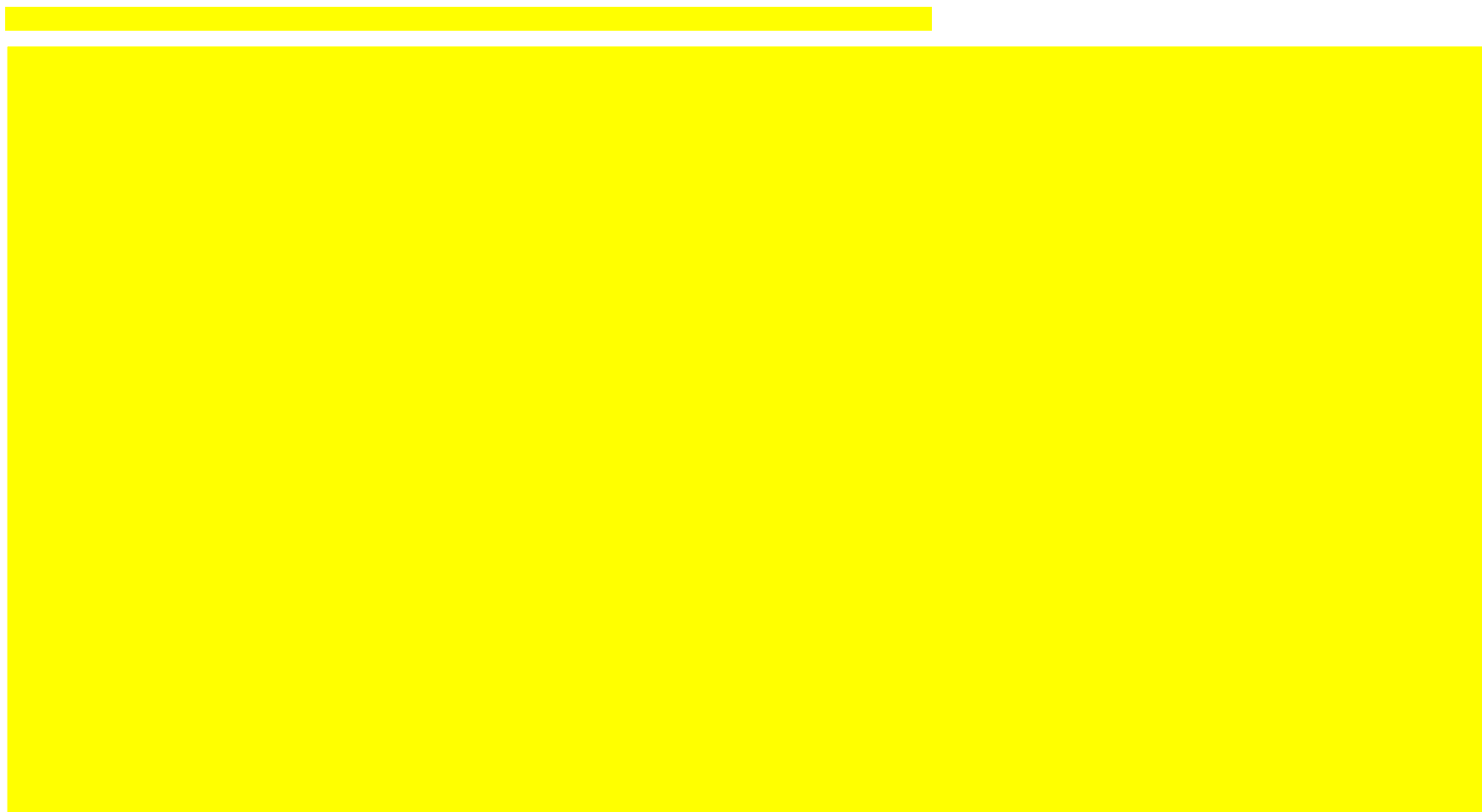
W ramach CUA roczna stopa dyskontowa wyniosła 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach CMA uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

Model analizy kosztów-użyteczności

Analizę CUA oparto na modelu symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (ang. discrete event simulation, DES). Model ten pozwala na przeprowadzenie symulacji na podstawie średnich wartości charakterystyk pacjentów (kohortowo) lub na podstawie rzeczywistych charakterystyk pojedynczych pacjentów. W modelu DES czas przyjęto jako zmienną ciągłą, tj. horyzont czasowy nie był dzielony na cykle jednakowej długości. W takim modelu zdarzenia mogą potencjalnie występować w dowolnym punkcie na osi czasu rozciągniętego w przedziale $(0; +\infty)$.



Przedłożony model jest modelem globalnym dostosowanym częściowo do warunków polskich.
Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu CUA wnioskodawcy.

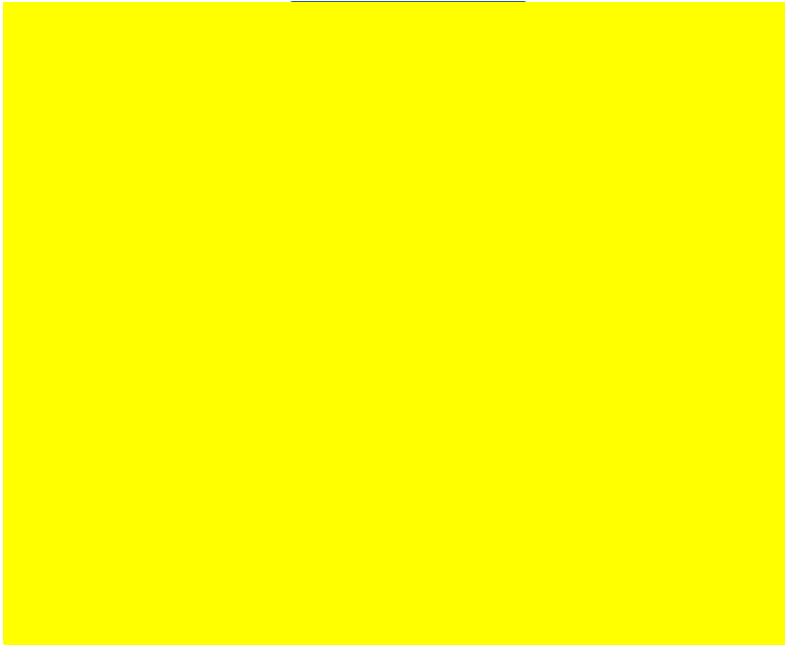



Model analizy minimalizacji kosztów

Model CMA stworzono *de novo*.



Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu CMA wnioskodawcy.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Skuteczność kliniczna



W publikacji Taylor 2017 wskazano, że w przypadku chorych z zaburzeniami czynności nerek, tj. z niskim współczynnikiem eGFR (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) mieszczącym się w zakresie 40-60 ml/min/1,73 m² zrandomizowanych do grupy BAR 4 mg zostanie podana dawka BAR 2 mg. W badaniu zakładano, że odsetek ten wyniesie 4% i taki sam odsetek przyjęto w CUA. W CUA przyjęto

Podobny schemat leczenia obowiązuje dla ramienia MTX (przy czym chory nie jest leczony w ramach programu lekowego).

Tabela 52. Przyjęta w CUA skuteczności kliniczna określona prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby w 24. tygodniu leczenia

Tabela 53.

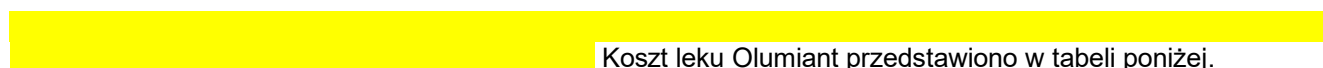


Uwzględnione koszty

W modelu CUA uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych (uwzględnione w analizie wrażliwości);
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Koszt produktu Olumiant



Koszt leku Olumiant przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Przyjęte w AE koszty stosowania produktu leczniczego Olumiant

Koszty komparatora (metotreksat)

W CUA przyjęto, że metotreksat będzie stosowany w dawce 20 mg tygodniowo (średnia dawka metotreksatu dla chorych zakwalifikowanych do badania RA-BEAM). Taką samą dawkę przyjęto w ramieniu komparatora jak i w terapii skojarzonej z BAR. Koszt metotreksatu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2021 r. W analizie podstawowej uwzględniono koszt najtańszej postaci doustnej, a w analizie wrażliwości najtańszej postaci podskórnej. Uwzględniony w CUA koszt metotreksatu przedstawiono poniżej.

Tabela 55. Przyjęte w AE koszty stosowania metotreksatu

Produkt leczniczy	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Koszt dzienny terapii (PLN) (Perspektywa NFZ/ Perspektywa wspólna)	Roczny koszt terapii uwzględniony w AE (PLN) (Perspektywa NFZ/ Perspektywa wspólna)
Metotab 10 mg x 100 tabl. MTX (postać doustna)	65,77	76,85	0,19 / 0,22	
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań 20 mg/ml, 1 amp.-strz a 0,375 ml	17,31	22,27	6,59 / 8,48	

Koszt terapii paliatywnej

Założono, że w ramach terapii paliatywnej chory będzie przyjmował 15 mg dziennie (z uwzględnieniem dawki początkowej 100 mg przez pierwsze 3 dni) leflunomidu i 3 mg / kg masy ciała dziennie cyklosporyny. Koszt leków przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2021 r. wybierając prezentację stanowiącą podstawę

limitu lub o najniższym koszcie za mg. Uwzględnione w AE koszty leflunomidu i cyklosporyny przedstawiono poniżej.

Tabela 56. Przyjęte w AE koszty stosowania terapii paliatywnej

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Koszt dzienny terapii (PLN) (Perspektywa NFZ/ Perspektywa wspólna)	Roczny koszt terapii uwzględniony w AE (PLN) (Perspektywa NFZ/ Perspektywa wspólna)
Leflunomid	Leflunomide medac, 10 mg x 30 tabl.	50,91	60,50	2,55 / 3,03	
Cyklosporyna	Equoral, 50 mg x 50 kasp.	119,58	134,06	11,00 / 12,33*	
	Equoral, roztwór doustny 100 mg/ml, 50 ml	290,87	310,64	13,38 / 14,29*	

*oszacowane dla masy ciała 75,32 kg

Pozostałe koszty

W analizie podstawowej z uwagi na doustne stosowanie BAR i MTX nie uwzględniono kosztu podania leków. W analizie wrażliwości koszt podania metotrekstatu oszacowano jako koszt świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu (założono wydanie leku do samodzielnego podania w domu), wyceniony na 108,16 zł zgodnie z Zarządzeniem Nr 196/2020/DGL Prezesa NFZ. Przyjęto 4 wizyty ambulatoryjne w roku.

Koszt kwalifikacji do programu oraz diagnostyki w programie lekowym B.33 przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 196/2020/DGL Prezesa NFZ. W przypadku MTX częstotliwość oraz rodzaj badań określono na podstawie ChPL Ebetrexat. Dla zestawu badań kontrolnych nie obejmujących zdjęcia rentgenowskiego przyjęto, że koszt równy będzie wycenie świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (6 wizyt w 1. roku i 4 wizyty rocznie w dalszej terapii), natomiast zestaw badań obejmujących RTG, przed rozpoczęciem leczenia (1 wizyta), będzie równy wycenie świadczenia W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, zgodnie z wyceną zawartą w Zarządzeniu Nr 105/2020/DSOZ Prezesa NFZ.

W ramach leczenia paliatywnego założono okresowe badania diagnostyczne, które będą odbywać się 2 razy w roku. Koszt badań przyjęto równy wycenie świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

Poniżej zestawiono pozostałe koszty uwzględnione w CUA.

Tabela 57. Przyjęte w AE koszty monitorowania pacjentów (analiza podstawowa)

Parametr	BAR		MTX	
	Zasoby roczne	Koszt roczny (PLN)	Zasoby roczne	Koszt roczny (PLN)
Koszt kwalifikacji	koszt jednorazowy	338,00	nd	nd
Koszt monitorowania terapii BAR i MTX	koszt jednorazowy	778,75	1 x W13 + 6 x W12 w 1. roku; 4 x W12 w kolejnych latach	583,00 w 1. roku; 300,00 w kolejnych latach
Koszt monitorowania leczenia paliatywnego	2 x W12	150,00	2 x W12	150,00

W analizie wrażliwości uwzględniono koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowanych w badaniu RA-BEAM. Przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych będzie odbywać się w ramach hospitalizacji rozliczanej jako koszt jednorazowy w ramach grup JGP. Szczegóły na temat liczby wykonanych hospitalizacji i długości hospitalizacji (za 2019 r.) zaczerpnięto ze Statystyk NFZ a koszt świadczeń z Zarządzenia nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ.

Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted text block]

2.

[Redacted text block]

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na charakter zastosowanej techniki analitycznej tj. CMA, [Redacted text block]

Założono, że 4% pacjentów będzie stosowało dawkę BAR 2 mg/dobę. Użyte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy zaznaczyć, że w badaniu RA-BEACON w ramieniu 4 mg/dobę żaden z pacjentów nie stosował dawki 2 mg/dobę. W AKL wnioskodawcy podano, że w badaniu RA-BEACON chorych z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²), zrandomizowanych do aktywnego leczenia, przydzielono do grupy otrzymującej BAR w dawce 2 mg.

Tabela 58. Przyjęta w CMA skuteczności kliniczna określająca prawdopodobieństwa przejść w modelu

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Uwzględnione koszty

W modelu CMA uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków.

W ramach kosztów leków nie uwzględniono kosztu stosowania MTX lub innych csDMARDs. Przyjęto, że koszty terapii skojarzonej dla II linii będą nieróżniące.

Koszt produktu Olumiant

Uwzględniono taki sam koszt jak w analizie CUA.

Koszty komparatora (tocilizumab i tofacytynib)

W CMA przyjęto za ChPL RoActemra, że tocilizumab może być stosowany w dawce 8 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na cztery tygodnie lub w dawce 162 mg przy podaniu podskórnym raz na tydzień.

W wariantcie bez RSS do oszacowania kosztu wykorzystano cenę TCZ s.c. oraz TCZ i.v. z Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2021 r. (oszacowano średni koszt za mg). Natomiast w wariantcie z RSS do kalkulacji ceny wykorzystano dane ze Sprawozdań NFZ (Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2020 r.) (biorąc pod uwagę wartość refundacji oraz liczbę rozliczonych jednostek). Przy szacowaniu średniego kosztu TCZ ze Sprawozdania NFZ przyjęto, że 62% chorych będzie stosować postać podskórną, a 38% postać dożylną.

Ponadto na podstawie ChPL Xeljanz przyjęto, że tofacytynib będzie stosowany w dawce 5 mg dwa razy na dobę. W wariantcie bez RSS do oszacowania kosztu wykorzystano cenę TOF z Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2021 r. (oszacowano średni koszt za mg), natomiast w wariantcie z RSS do kalkulacji ceny leku wykorzystano Sprawozdania NFZ (Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2020 r.).

Uwzględnione w CMA koszty komparatorów przedstawiono poniżej.

Tabela 59. Przyjęte w AE koszty stosowania tocilizumabu i tofacytynibu

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena hurtowa brutto (PLN)	Koszt dzienny terapii (PLN) (bez RSS/ z RSS)	Roczny koszt terapii uwzględniony w AE (PLN) (bez RSS/ z RSS)
Tocilizumab	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań 162 mg/ml, 4 amp.-strz.	3 095,82	110,57/ 73,25	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml	2 211,30	113,96/ 75,79	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1 105,65		

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena hurtowa brutto (PLN)	Koszt dzienny terapii (PLN) (bez RSS/ z RSS)	Roczny koszt terapii uwzględniony w AE (PLN) (bez RSS/ z RSS)
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	2 211,30		
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	442,26		
Tofacytynib	Xeljanz, 10 mg x 56 tabl.	6 503,32	116,13/ 74,33	
	Xeljanz, 5 mg x 56 tabl.	3 251,66		

Pozostałe koszty

W CMA z uwagi na doustne stosowanie BAR i TOF nie uwzględniono kosztu podania leków. W przypadku TCZ podawanego podskórnie (s.c.) w analizie podstawowej założono, pacjent odbywa 4 wizyty ambulatoryjne w roku w celu wydania leku, który podawany jest samodzielnie w domu. Tym samym uwzględniono koszt świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu, wycenionego na 108,16 zł zgodnie z Zarządzeniem Nr 196/2020/DGL Prezesa NFZ. W analizie wrażliwości testowano dwa warianty:

- każde podanie wymaga wizyty ambulatoryjnej;
- pacjent przyjmuje lek samodzielnie, a wydanie leku zbiega się z wizytami monitorującymi przebieg leczenia w programie.

W przypadku TCZ podawanego dożylnie (i.v.) założono, że każde podanie dożylnie leku wykonuje się w ramach Hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, której koszt wyceniony jest na 486,72 PLN zgodnie z Zarządzeniem Nr 196/2020/DGL Prezesa NFZ.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach zostaną zaprezentowane wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej są zbieżne i przedstawione w AE wnioskodawcy.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie baricytynibu (Olumiant) w skojarzeniu z metotreksatem z metotreksatem w monoterapii (CUA)

Tabela 60. Wyniki analizy podstawowego CUA – BAR+MTX vs MTX

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	BAR+MTX	MTX	BAR+MTX	MTX
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Skróty: BAR – baricytynib, MTX – metotreksat

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Olumiant w skojarzeniu z MTX w miejsce MTX jest . Z perspektywy NFZ koszt inkrementalny wyniósł .

Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i plasuje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY).

Porównanie baricytynibu (Olumiant) z tocilizumabem i tofacytynibem (CMA)

Tabela 61. Wyniki analizy podstawowej CMA - porównanie z tocilizumabem i tofacytynibem

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	BAR	Komparator	BAR	Komparator
Porównanie z tocilizumabem				
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Porównanie z tofacytynibem				
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	

Skróty: BAR – baricytynib

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 2-letnim horyzoncie czasowym koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant z perspektywy NFZ okazał się [redacted] od kosztu stosowania TCZ i TOF w wariantcie bez RSS o odpowiednio ok. [redacted]. Natomiast w wariantcie z RSS okazał się [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie baricytynibu (Olumiant) w skojarzeniu z metotreksatem z metotreksatem w monoterapii (CUA)

W analizie wnioskodawcy oszacowano cenę zbytu netto produktu leczniczego Olumiant, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia monoterapii MTX przez terapię lekiem Olumiant w skojarzeniu z MTX jest równy wysokości progu (155 514 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Tak oszacowana progowa cena zbytu netto leku Olumiant z perspektywy NFZ wyniosła [redacted].

Porównanie baricytynibu (Olumiant) z tocilizumabem i tofacytynibem (CMA)

Cena zbytu netto za opakowanie preparatu Olumiant, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii TCZ wyniosła z perspektywy NFZ [redacted].

Natomiast cena zbytu netto za opakowanie preparatu Olumiant, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii TOF wyniosła z perspektywy NFZ [redacted].

Z uwagi na fakt, iż w ramach analizowania skuteczności BAR względem TCZ i TOF nie uwzględniono [redacted]

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad terapią TCZ i TOF stosowanych po nieskuteczności co najmniej jednego leku biologicznego lub syntetycznego leku celowanego w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Ponieważ wnioskodawca nie przeprowadził powyższych oszacowań, przeprowadzono obliczenia własne Agencji w tym zakresie w rozdziale 5.3.4

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Porównanie baricytynibu (Olumiant) w skojarzeniu z metotreksatem z metotreksatem w monoterapii (CUA)

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną oraz wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości wyników CUA. Poniżej przedstawiono wszystkie wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wartości skrajne przedstawiono pogrubioną czcionką.

Największy wpływ na wzrost ICUR dla porównania BAR+MTX z MTX [redacted]
[redacted] a największy wpływ na spadek ICUR [redacted]

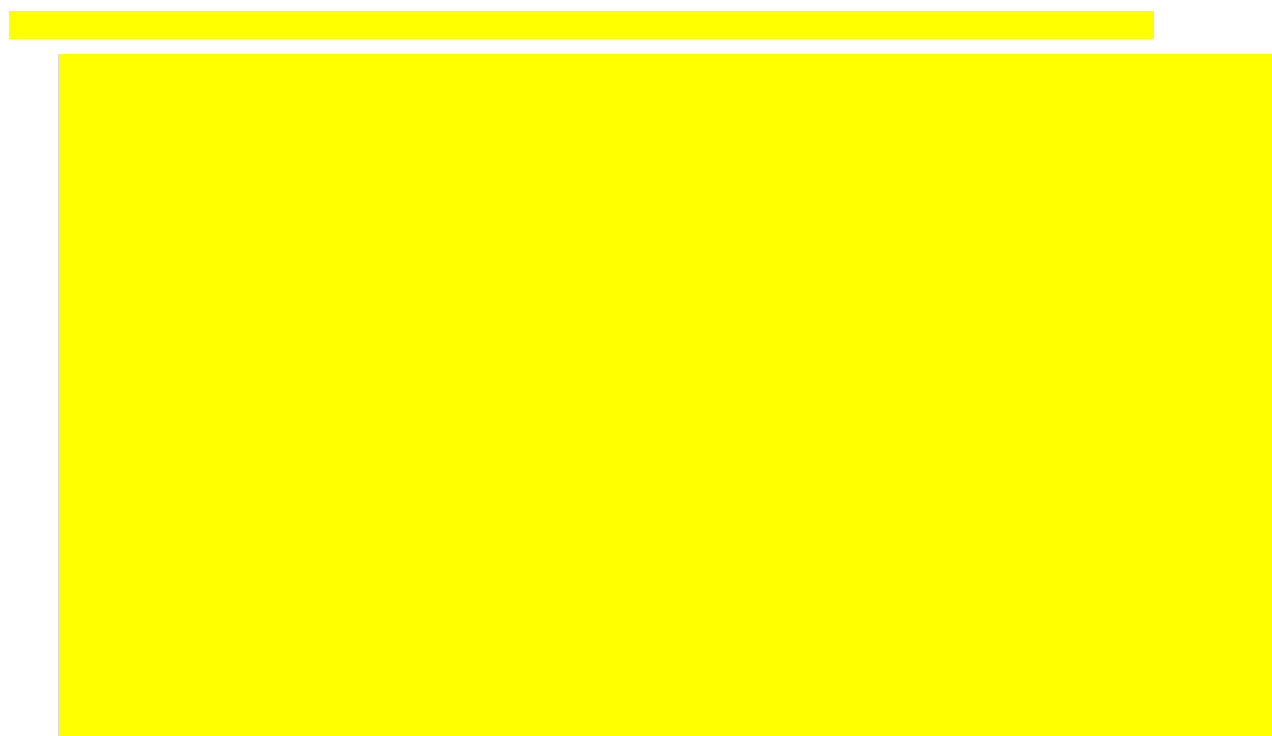
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości – analiza deterministyczna dla porównania BAR+MTX z MTX

Analizowane scenariusze	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	ICUR (PLN/ QALY)	Zmiana (%)	ICUR (PLN/ QALY)	Zmiana (%)
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały dla porównania BAR+MTX z MTX na możliwość

Poniżej przedstawiono wykresy punktowe *scatter plot* przedstawiające rozrzut wyników w poszczególnych symulacjach.



Porównanie baricytynibu (Olumiant) z tocilizumabem i tofacytynibem (CMA)

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości wyników CMA. Poniżej przedstawiono wszystkie wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wartości skrajne przedstawiono pogrubioną czcionką.

Największy wpływ na wzrost kosztu inkrementalnego z perspektywy NFZ zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS dla porównania BAR z TCZ

Natomiast największy wpływ na spadek kosztu inkrementalnego z perspektywy NFZ zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS dla porównania BAR z TCZ

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości – analiza deterministyczna dla porównania BAR z TCZ

Analizowane scenariusze	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Koszt inkrementalny (PLN)	Zmiana (%)	Koszt inkrementalny (PLN)	Zmiana (%)
		I		I
		■		■
		■		■
		■		■
		■		■
		■		■
		■		■

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
		tofacytyn b. Należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi HTA powinno zostać przeprowadzone porównanie ze wszystkimi technologiami, które wnioskowany lek może zastąpić, w szczególności z technologiami refundowanymi. Tym samym w ramach oceny BAR w ramach I linii leczenia w PL należałoby jako komparator przyjąć leflunomid, sulfasalazynę oraz chlorochinę, a w ramach II i kolejnych linii leczenia należało by jako komparatory przyjąć również pozostałe leki refundowane w tych liniach leczenia w programie B.33.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca jako technikę analityczną dla porównania z MTX w monoterapii wybrał analizę użyteczności kosztów, natomiast dla porównania z TCZ i TOF wybrał analizę minimalizacji kosztów. Należy zaznaczyć, że w AKL wykazano IS przewagę TCZ nad BAR w zakresie częstości uzyskiwania remisji, niskiej aktywności choroby, odpowiedzi na leczenie wg ACR20, a także poprawy oceny jakości życia wg formularza SF-36, po 24. tygodniach leczenia. Zdaniem wnioskodawcy skuteczność obu terapii jest zbliżona, a różnice wynikają z różnej odpowiedzi w grupach kontrolnych badań obu terapii. Biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego przedstawione w ramach analizy klinicznej wybór techniki minimalizacji kosztów do porównania BAR z TCZ wydaje się wątpliwy. Ponadto porównanie skuteczności BAR i TOF możliwe było wyłącznie dla 12 tygodni terapii i założono porównywalną skuteczność obu terapii również w dłuższym okresie. Stanowi to pewne ograniczenie co trzeba mieć na uwadze interpretując wyniki CMA dla porównania BAR i TOF.
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 AKL nie przedstawiono wyników skuteczności BAR w dawce 2 mg/dobę.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach CUA przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający do porównania różnic między analizowanymi terapiami. [REDAKTOWANE] oraz danych długoterminowych przeprowadzono modelowanie i przyjęto liczne założenia, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników w przyjętym horyzoncie czasowym. W ramach CMA przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Jednak z uwagi na brak ograniczeń czasowych dotyczących długości terapii w programie lekowym roczny horyzont czasowy byłby wystarczający.
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	Przeprowadzono dyskontowanie kosztów i efektów w CUA oraz kosztów w CMA, jednakże zdaniem analityków Agencji z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy CMA nie ma potrzeby wprowadzania dyskonta kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości dla wyników CUA i CMA oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla wyników CUA.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 146-150 AE wnioskodawcy):

Porównanie baricytynibu (Olumiant) w skojarzeniu z metotreksatem z metotreksatem w monoterapii (CUA)

[Redacted content]

Porównanie baricytynibu (Olumiant) z tocilizumabem i tofacytynibem (CMA)

[Redacted content]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- model CUA uwzględnia wyniki badania klinicznego dla BAR dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie. Wyniki te ekstrapolowano na 45-letni horyzont czasowy, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników;
- wybór techniki minimalizacji kosztów w przypadku porównania BAR z TCZ i BAR z TOF budzi wątpliwości z uwagi na wykazanie IS przewagi TCZ nad BAR w zakresie większości ocenianych punktów końcowych oraz możliwość porównania skuteczności BAR z TOF wyłącznie po 12 tygodniach leczenia;

przedstawione analizy nie odpowiadają w pełni praktyce leczenia pacjentów z RZS w Polsce.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 146-150 AE wnioskodawcy):**Porównanie baricytynibu (Olumiant) w skojarzeniu z metotreksatem z metotreksatem w monoterapii (CUA)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- [Redacted]
- dla porównania BAR z TCZ dostępne są wyniki jedynie dla 12 tyg. terapii. Na potrzeby modelu CMA przyjęto, że założenie o równorzędnej skuteczności w 12 tyg. może być ekstrapolowane do 24. tygodnia. W modelu CMA wykorzystano wyniki skuteczności po 24 tyg. trwania terapii w ramieniu BAR 4 mg z badania RA-BEACON;
- w ramach CMA przyjęto, że odsetek pacjentów stosujących MTX w skojarzeniu z BAR, TCZ i TOF będzie taki sam i kosztu MTX oraz innych csDMARDs nie uwzględniono w oszacowaniach. Jednocześnie w AE wskazano, że w badaniach analizowanych w porównaniu pośrednim odsetek stosowania MTX się różnił się ok. 15%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości skrajnych bądź zerowych dla kluczowych parametrów modelu i przedstawił wyniki przeprowadzonych obliczeń. Ponadto sprawdzono także czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w stanach modelu dla II linii leczenia sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Wnioskodawca wskazał, że wyniki były poprawne.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca dokonał porównania wykorzystanego modelu CUA z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego dla populacji i interwencji wskazanych we wniosku odnaleziono 5 analiz ekonomicznych: NICE TA466, Schlueter 2020, Van der Laar 2020, CADTH 2019, Ren 2018. Jedynie w publikacji Ren 2018 odnaleziono dodatkowy opis raportu NICE TA466 dla baricytynibu dotyczący porównania BAR+MTX z csDMARDs. Wyniki tego porównania przedstawiono poniżej.

Tabela 66. Wyniki z publikacji Ren 2018

Kod badania	Metodyka	Wyniki
NICE TA466 (publikacja Ren 2018)	Populacja: cDMARD-IR, chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby Porównanie: BAR+MTX vs cDMARDs	ICER = 37 420 GBP/QALY (183 403 PLN/QALY dla 1 GBP = 4,9012 PLN)

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania oraz zastosowanych danych wejściowych. Wnioskodawca wskazał, że *jednym z głównych ograniczeń w niniejszej analizie jest brak długoterminowych danych na temat postępu choroby mierzonej wskaźnikiem HAQ u chorych stosujących baricytynib. W analizie dla wszystkich terapii założono, iż wartość w skali HAQ nie będzie się zmieniać podczas leczenia. Nie jest to jednak założenie, które jest możliwe do walidacji na podstawie badania RA-BEAM. Badanie RA-BEYOND dostarcza dodatkowych dowodów na utrzymanie się wyniku w skali HAQ-DI u chorych stosujących BAR, a także podobnych wyników w odniesieniu do postępu radiograficznego w porównaniu do ADA. Niemniej dopiero wyniki z pełnego okresu obserwacji (badanie trwa 7 lat) pozwolą na pełne poparcie powyższego założenia.*

Przedłożony model był przygotowany na potrzeby składania raportów do różnych agencji oceny technologii medycznych i był oceniany przez Agencję NICE oraz CADTH, a wykryte błędy były systematycznie poprawiane.

Sugeruje to, że model może być pozbawiony błędów strukturalnych i obliczeniowych, a przyjęte założenia (struktura modelowania DES, ocena odpowiedzi z wykorzystaniem kryteriów ACR) zgodne są z praktyką modelowania przebiegu RZS w analizach farmakoekonomicznych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

- Cena wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji

Zdaniem analityków Agencji dla II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym, z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości leku Olumiant nad TCZ i TOF zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Przyjmując za wnioskodawcę, że nie ma istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy TOF i TCZ cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji należy oszacować względem terapii tańszej tj. tofacytynibu. Przy założeniu zgodnym z wnioskodawcą, że TCZ s.c. będzie wymagał 4 porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu potrzebnych do przepisania leku pacjentom najtańszą terapią jest TOF.

Oszacowana urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania leku Olumiant nie jest wyższy niż koszt stosowania leku Xeljanz wyniosła [redacted]

- Obliczenia własne Agencji

Analizując dane przedstawione w Uchwale Nr 5/2021/IV Rady NFZ z dnia 12 marca 2021 r. oraz dane DGL NFZ dotyczące wartości refundacji leków za okres od stycznia do grudnia 2020 r. analitycy Agencji oszacowali, że cena za 1 mg TOF uległa zmianie z 7,43 zł (wartość uwzględniona w AE wnioskodawcy) do 7,18 zł, cena TCZ s.c. uległa zmianie z 3,16 zł za mg do 3,17 zł za mg a cena TCZ i.v. z 3,68 zł za mg do 3,67 zł mg. Z uwagi na powyższe analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania dla porównania kosztów stosowania BAR z TOF i TCZ przy uwzględnieniu aktualnych cen leków (wariant z RSS). Wyniki przedstawiono poniżej.

Uwzględnione aktualne ceny za 1 mg TCZ wpłynęły w minimalnym stopniu na wyniki oszacowań AE.

Natomiast przy uwzględnieniu aktualnej ceny za 1 mg TOF koszty inkrementalne dla 2-letniego horyzontu czasowego [redacted], a oszacowana cena zbytu netto za opakowanie preparatu Olumiant, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii TOF [redacted].

Jednocześnie oszacowana urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania leku Olumiant nie jest wyższy niż koszt stosowania leku Xeljanz (wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji) wyniosła [redacted]

Tabela 67. Obliczenia własne Agencji - porównanie z tocilizumabem i tofacytynibem (analiza podstawowa)

Parametr	Wariant z RSS	
	BAR	Komparator
Porównanie z tocilizumabem		
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	
Cena progowa [PLN]	[redacted]	
Porównanie z tofacytynibem		
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	
Cena zbytu netto (progowa) [PLN]	[redacted]	
Cena wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji [PLN]	[redacted]	

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził ocenę opłacalności stosowania w Polsce baricytynibu (Olumiant) w leczeniu dorosłych chorych na RZS o umiarkowanej do ciężkiej aktywności objawów po niepowodzeniu terapii csDMARDS oraz chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej 1 lekiem refundowanym w ramach programu lekowego B.33. Lek Olumiant porównano w I linii leczenia z MTX, a w II i kolejnych liniach leczenia z tocilizumabem (TCZ) i tofacytynibem (TOF). Dla porównania z MTX wybrano technikę analizy użyteczności kosztów, a dla porównania z TCZ i TOF technikę analizy minimalizacji kosztów.

Wybór analizy minimalizacji kosztów dla porównania BAR z TCZ budzi wątpliwość z uwagi na wykazanie IS przewagi TCZ nad BAR w zakresie częstości uzyskiwania remisji, niskiej aktywności choroby, odpowiedzi na leczenie wg ACR20, a także poprawy oceny jakości życia wg formularza SF-36, po 24. tygodniach leczenia. Zdaniem wnioskodawcy porównanie jakościowe wyników skuteczności z ramion BAR i TCZ wskazuje, że skuteczność obu terapii jest zbliżona, a wyniki porównania pośredniego są zaburzone przez różnice w uzyskiwanych wynikach przez grupy kontrolne w badaniach obu leków.

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Olumiant 4 mg x 35 tabl. i 2 mg x 35 tabl. we wskazaniu zgodnym z treścią uzgodnionego programu lekowego. Tym samym analiza ekonomiczna powinna również uwzględnić ocenę opłacalności stosowania leku Olumiant w dawce 2 mg/dobę w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS po niepowodzeniu terapii csDMARDS oraz chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej 1 lekiem refundowanym w ramach programu lekowego B.33. Opakowanie leku Olumiant 2 mg x 35 tabl. nie jest obecnie objęte refundacją, stąd analizy powinny uwzględniać również ocenę dawki 2 mg/dobę w całym wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym. Jednakże nie przedłożono stosowanych analiz, natomiast w ramach analizy ekonomicznej przyjęto, że 4% pacjentów będzie stosowało dawkę 2 mg/dobę od początku terapii i

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadził porównania z innymi lekami refundowanymi u pacjentów z umiarkowanym RZS tj. sulfasalazyną, leflunomidem i chlorochiną oraz innymi lekami refundowanymi w programie lekowym B.33, które mogą być zastosowane w II i kolejnych liniach leczenia tj. inhibitorami TNF-alfa (adalimumabem, certolizumabum pegol, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem) oraz rytuksymabem.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że terapia baricytynibem (BAR) w skojarzeniu z MTX

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej z perspektywy NFZ terapii BAR+MTX w porównaniu z MTX

Ponadto brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji w dłuższym horyzoncie czasowym w związku z czym wyniki z 52-tyg. okresu obserwacji ekstrapolowano na 45-letni horyzont czasowy co skutkuje niepewnością wyników. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego oraz specyfiki leczenia pacjentów w umiarkowanym RZS w Polsce

W związku z powyższymi wynikami CUA należy interpretować z ostrożnością.

W zakresie porównania BAR z tocilizumabem wyniki analizy wykazały, że z perspektywy NFZ BAR jest W analizie przyjęto, że w ramieniu TCZ 62% pacjentów stosuje lek w postaci podskórnej a 38% w postaci dożylniej.

W zakresie porównania BAR z tofacytynibem wyniki analizy wykazały, że z perspektywy NFZ BAR jest

Analizując wyniki CMA należy pamiętać o ograniczeniach związanych z niepewną równoważnością porównywanych terapii, brakiem uwzględnienia w modelu wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego oraz odstąpienia od uwzględnienia kosztów MTX stosowanego w skojarzeniu z porównywanymi lekami.

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 analizą 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 system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w ramach wnioskowanego 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 leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz w II i kolejnych liniach leczenia, u pacjentów po niepowodzeniu innych terapii zastosowanych w ramach leczenia w programie lekowym B.33.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od września 2021 roku do sierpnia 2023 roku).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto, iż technologia lekowa Olumiant nie jest refundowana w populacji docelowej, która obejmuje chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) oraz chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby wchodzących na II i kolejne linie leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego.

W scenariuszu istniejącym technologia lekowa Olumiant w dawce 4 mg refundowana jest w ramach programu lekowego B.33, u chorych na RZS z wysoką aktywnością choroby, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby.

W analizie podstawowej przyjęto, iż pacjenci z:

- umiarkowaną aktywnością choroby ze stwierdzoną niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs), stosując obecnie leki z grupy csDMARDs tj. metotreksat, sulfalazyna, leflunomid, leki antymalaryczne np. chlorochina;
- wysoką aktywnością choroby, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) stosując w ramach PL B.33 leki z grupy TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab pegol, golimumab), tofacytynib, tocilizumab i baricytynib (I linia leczenia w programie lekowym B.33)
- wysoką aktywnością choroby po nieskuteczności innych terapii zastosowanych w ramach leczenia w programie lekowy B.33, stosując obecnie leki z grupy TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab pegol, golimumab), tofacytynib, tocilizumab i rytuksymab (II linia leczenia w programie lekowym B.33).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w ramach wnioskowanego 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 leczeniu RZS o umiarkowanej lub wysokiej aktywności u pacjentów ze stwierdzoną niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na terapię klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) oraz w II i kolejnych liniach leczenia pacjentów po niepowodzeniu innych terapii zastosowanych w ramach leczenia w programie lekowym B.33.

W scenariuszu tym lek Olumiant będzie dostępny w programie lekowym i wydawany będzie pacjentom bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, 1192,0, Baricytynib.

Wnioskodawca w scenariuszu „nowym” przyjął, że lek Olumiant będzie zastępował leki z grupy csDMARDs (metotreksat, sulfalazyna, leflunomid lub chlorochina) oraz leki stosowane obecnie w programie lekowym B.33 w II i kolejnych liniach leczenia tj.: tocilizumab oraz tofacytynib.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Wnioskodawca założył zmienność następujących parametrów:

Instrument podziału ryzyka

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową przedmiotowej analizy stanowią dorośli pacjenci z:

- umiarkowaną aktywnością RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs), (nowi chorzy i chorzy już zdiagnozowani);
- umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby wchodzący w II i kolejne linie leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii stosowanej w ramach programu lekowego B.33.

Biorąc pod uwagę początek horyzontu czasowego analizy (wrzesień 2021), oszacowano, że na pierwszy dzień refundacji liczba chorych (nowi chorzy i chorzy już zdiagnozowani) na RZS o umiarkowanej aktywności choroby, u których stwierdzono niewystarczająco odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami csDMARDs, wyniesie [redacted] osób.

Oszacowaną prognozę liczby chorych na RZS na poszczególnych etapach szacowania populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Liczba chorych na RZS – etapy szacowania populacji docelowej (AWB wnioskodawcy)

Parametr	2021	2022	2023
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W celu oszacowania liczby chorych kwalifikujących się do II linii leczenia, po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego, wnioskodawca [redacted]

Uwzględniając powyższe założenia oszacowano, że liczba chorych na RZS wchodzących rocznie na II i kolejne linie leczenia, [redacted]

Wnioskodawca założył dodatkowo, że [redacted]

Udziały w rynku

W analizie wnioskodawcy udziały w rynku uwzględniono z podziałem na podgrupy populacyjne tj.:

- pacjenci z umiarkowaną aktywnością choroby, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs)

- pacjenci z umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby kwalifikujący się do II i kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego

- nowi pacjenci z wysoką aktywnością RZS kwalifikujący się do Programu Lekowego

Szczegółowe dane przedstawione zostały w AWB Wnioskodawcy rozdział 2.5.4.2.

Zestawienie terapii uwzględnionych w analizie wnioskodawcy oraz ich udziały w populacji docelowej w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Udziały poszczególnych terapii w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach

Populacja	Rodzaj leczenia	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
		I rok i II rok	I rok	II rok
Pacjenci z umiarkowaną aktywnością choroby, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs)				
Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby wchodzących na II i kolejne linie leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego				

Skróty: csDMARDs - tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, *ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* (uwzględniono metotrexat, sulfalazynę, leflunomid i chlorochinę; TCZ – tocilizumab; BAR – baricytyn b; TOF – tofacytyn b, RTX - rytuksymab

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym;
- koszt leczenia paliatywnego.

Poszczególne kategorie kosztów zostały przedstawione w ramach AE, w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że maksymalny czas leczenia w programie lekowym dla wszystkich leków wynosi 18 miesięcy. Analogicznie przyjęto czasowe ograniczenie leczenia dla terapii csDMARDs. Następnie

przyjęto, że chory stosuje leczenie paliatywne. W analizie wrażliwości przedstawiono jednak wariant bez ograniczenia czasowego dla wszystkich leków stosowanych w ramach programu lekowego oraz dla terapii csDMARDs.

Ze względu na uwzględnienie w analizie wpływu na budżet komparatorów, które nie zostały wzięte pod uwagę w analizie ekonomicznej poniżej przedstawiono informacje dotyczące oszacowań kosztów komparatorów.

Koszty stosowania komparatorów

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że terapia preparatem Olumiant w populacji pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby, zastępować będzie leki z grupy csDMARDs tj. sulfalazynę, leflunomid, chlorochinę, które nie zostały uwzględnione jako komparator w analizie ekonomicznej wnioskodawcy oraz metotreksat, uwzględniony w analizie ekonomicznej, w oszacowaniach uwzględniono ich średni ważony koszt. Dawkowanie ww. substancji czynnych przyjęto zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych.

W celu oszacowania kosztu ważonego komparatora csDMARDs, wnioskodawca wyodrębnił ceny leków: sulfalazyny, leflunomidu, chlorochiny oraz metotreksatu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2021 r., wyróżniając prezentacje leków będące podstawą limitu lub charakteryzujące się najniższymi cenami za mg substancji. Odsetki stosowania poszczególnych substancji z grupy csDMARDs przyjęto na podstawie danych z badania RA-BUILD.

Ceny technologii lekowych aktualnie finansowanych w ramach PL B.33 tj. inhibitory TNF-alfa (infliksymab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol) oraz rytuksymab wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2021 r. w wariantcie analizy bez RSS oraz na podstawie danych DGL (od stycznia do sierpnia 2020 r.) w wariantcie analizy z RSS.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej 1192.0, Baricytynib.

Wnioskodawca zwraca uwagę, że *wnioskowany lek spełnia więc kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na tę samą nazwę międzynarodowej, te same mechanizmy działania i te same działania terapeutyczne. W stosunku do obecnie refundowanego preparatu, wniosek obejmuje jedynie rozszerzenie kryteriów kwalifikacji i do PL i zapisów PL, czyli poszerza populację chorych, w których baricytynib będzie mógł być stosowany.*

Produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego i wydawany będzie pacjentom bezpłatnie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy, liczebność populacji we wnioskowanym wskazaniu rozpoczynającej leczenie lekiem Olumiant w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi pacjentów w 1. roku oraz 1 119 w 2. roku analizy.

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wrzesień 2021 - sierpień 2023 roku)

Populacja		I rok (min - maks.)	II rok (min - maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		 	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		177	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Z umiarkowaną aktywnością (nowi chorzy i chorzy już zdiagnozowani)	 	
	Z umiarkowaną lub wysoką aktywnością leczenia na II i kolejnych liniach leczenia	 	
	Ogółem	 	

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Olumiant we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym z perspektywy płatnika publicznego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN]		Perspektywa NFZ bez RSS [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku – Olumiant	■	■	■	■
Koszt leczenia I linii ^	■	■	■	■
Koszty leczenia II linii ^^	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku – Olumiant	■	■	■	■
Koszt leczenia I linii ^	■	■	■	■
Koszty leczenia II linii ^^	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku – Olumiant	■	■	■	■
Koszt leczenia I linii ^	■	■	■	■
Koszty leczenia II linii ^^	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

^ w ramach kosztów leczenia I linii uwzględniono średni ważony koszty terapii csDMARDs (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, chlorochina) pacjentów z umiarkowaną aktywnością RZS oraz koszt terapii takimi substancjami czynnymi jak: adalimumab, infliksymab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, tocylizumab, baricytynib oraz tofacytynib pacjentów z wysoką aktywnością RZS po niepowodzeniu csDMARDs, leczonych w PL B.33;

^^ w ramach kosztów II linii uwzględniono koszt terapii tocyilizumabem i tofacytynibem pacjentów z wysoką aktywnością RZS kwalifikujących się do II i kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego;

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2).

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 72. 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?	?	<p>[redacted]</p> <p>Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie i poddali analizie dane NFZ.</p> <p>Część założeń wnioskodawcy m.in. te dotyczące: [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>na dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy, dodatkowo w opinii ankietowanego przez AOTMiT eksperta (w ramach AWA Rinvoq 2020) drugi lek z grupy inhibitorów TNF jest stosowany u 70–80% chorych. Również według danych NFZ w 2019 r., spośród pacjentów, u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 drugi TNF otrzymało ok. 31% z nich.</p> <p>[redacted]</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, oszacowanie populacji docelowej obarczone jest niepewnością.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>W opinii AOTMiT przyjęte założenie dotyczące przejmowania udziałów w populacji pacjentów z wysoką aktywnością RZS z niepowodzeniem wcześniejszej linii leczenia w PL [redacted]</p> <p>[redacted] są obarczone dużą niepewnością.</p> <p>Jak wskazano powyżej, drugi lek z grupy inhibitorów TNF-alfa jest stosowany u 70–80% chorych, w opinii ankietowanego przez AOTMiT eksperta (AWA Rinvoq 2020), natomiast według danych NFZ w 2019 r., spośród pacjentów, u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 TNF jako drugi z kolei lek otrzymało ok. 31% z nich.</p> <p>Biorąc powyższe pod uwagę, należy podkreślić, iż założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków mogą odbiegać od zmian, które będą obserwowane w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Olumiant.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	<p>W obliczeniach AWB jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto, w populacji z:</p> <ul style="list-style-type: none"> umiarkowaną aktywnością choroby, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) - leki z grupy csDMARDs (sulfalazyna, leflunomid, chlorochina oraz metotreksant); umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby kwalifikujących się do II i kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego –tofacytynib (TOF) i tocilizumab (TCZ) <p>Jednocześnie w AE w grupie pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) przedstawiono jedynie porównanie z metotreksatem z grupy leków csDMARDs.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskowany lek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.33 w I linii leczenia u pacjentów z wysoką aktywnością choroby po niepowodzeniu csDMARDs., Według danych NFZ aktualna sprzedaż jest zgodna z oszacowaniami wnioskodawcy.
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 wielkości dostaw tego leku wskazywana 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 zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca proponuje finansowanie ocenianego produktu leczniczego w istniejącej grupie limitowej 1192.0, Baricytynib. Zwrócono uwagę, że wnioskowany lek spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na tą samą nazwę międzynarodową, ten sam mechanizm działania i to samo działanie terapeutyczne. W stosunku do obecnie refundowanego preparatu, wniosek obejmuje jedynie rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do PL, czyli poszerza populację chorych, w których baricytynib będzie mógł być stosowany.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły zostały przedstawione w rozdz. 6. Założenia i ograniczenia, AWB wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem analizy jest [REDACTED] w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby kwalifikujący się do II i kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego. Wykluczenie grupy inhibitorów TNF-alfa na dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL, które dopuszczają stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z tej grupy.
[REDACTED]
- [REDACTED]
- Ceny leków w terapii csDMARDs, jak również opisanych w analizie ekonomicznej leków stosowanych w leczeniu paliatywnym w wariantcie z RSS oraz bez RSS, a także ceny wszystkich leków dostępnych w ramach Programu lekowego w wariantcie bez RSS zostały określone na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszty komparatorów, szczególnie w wariantcie analizy uwzględniającym RSS, powinny być oszacowane na podstawie danych DGL NFZ, ponieważ stanowią one najlepsze dostępne źródło informacji

o rzeczywistych wydatkach płatnika publicznego. Ceny na podstawie Obwieszczenia MZ są to maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabyć leki stosowane w programach lekowych.

6.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Skrajne wartości oszacowania wielkości populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73. Wariant minimalny i maksymalny oszacowań wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizę scenariuszy, zakładającej zmienność następujących parametrów:

- liczebności populacji docelowej,
- udziały w rynku poszczególnych technologii lekowych,
- koszt podania leków podawanych podskórnice,
- odsetek chorych stosujących tocilizumab podskórnice i dożylnie,
- odsetek chorych stosujących metotreksat w terapii skojarzonej,
- odsetek chorych stosujących metotreksat jako cDMARD w postaci umiarkowanej RZS,
- odsetek chorych stosujących inne cDMARDs w monoterapii lub terapii skojarzonej,
- odsetek chorych stosujących metotreksat w postaci doustnej,
- koszt roczny monitorowania w terapii csDMARDs,
- koszt leczenia paliatywnego (w postaci stosowania terapii cDMARDs: sulfalazyny, MTX, leflunomidu, chlorochininy),
- uwzględnienie kosztu leczenia w PL, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w ramach PL.



Szczegóły dotyczące parametrów testowanych w analizie wnioskodawcy, które w największym stopniu mają wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, które w największym stopniu mają wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne uwzględniające dane przedstawione w Uchwale Nr 5/2021/IV Rady NFZ z dnia 12 marca 2021 r. oraz dane DGL NFZ dotyczące wartości refundacji leków za okres od stycznia do grudnia 2020 r. Zgodnie, z którymi dokonano aktualizacji (wariant z RSS) ceny za 1 mg substancji czynnych: tocilizumab, tofacytynib, golimumab, certolizumab pegol, baricytynib oraz metotreksat, rytuksymab, adalimumab, etenerceptu i infliksymab.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Aktualizacja wyników wnioskodawcy

Niniejsza aktualizacja spowodowała

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Olumiant (baricytynib) w ramach wnioskowanego 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 leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz w II i kolejnych liniach leczenia, u pacjentów po niepowodzeniu innych terapii zastosowanych w ramach leczenia w programie lekowym B.33.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Olumiant we wnioskowanym wskazaniu, spowoduje

Analitycy Agencji dokonali aktualizacji cen za 1 mg substancji czynnych: tocilizumab, tofacytynib, golimumab, certolizumab pegol, baricytynib, metotreksat, rytuksymab, adalimumab, etenercept, infliksymab na podstawie danych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2020 r. oraz Komunikatu DGL za luty 2021 r.

W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji produkt Olumiant miałby być dostępny w programie lekowym i wydawany będzie pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca proponuje włączenie produktu Olumiant do istniejącej grupy limitowej, 1192.0, Baricytynib.

Należy podkreślić niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Głównym ograniczeniem analizy jest w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby kwalifikujący się do II i kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego. Wykluczenie grupy inhibitorów TNF-alfa oraz rytuksymabu na dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL. Dodatkowo należy podkreślić, iż zgodnie z opinią ankietowanego przez AOTMiT eksperta w ramach prac nad raportem AWA Rinvoq 2020, drugi lek z grupy inhibitorów TNF-alfa jest stosowany u 70–80% chorych w PL B.33, natomiast według danych NFZ w 2019 r., lek z grupy TN-alfa, jako drugi z kolei lek w PL B.33 otrzymało ok. 31% pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez analityków Agencji, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, prof. Marka Brzosko: *„Zaproponowany program zawiera wskazania do leczenia Olumiantem w zapaleniu stawów z umiarkowaną aktywnością. Obecnie zmieniony i zatwierdzony program od 1.05.21 r. nie wprowadził takiego wskazania do programu, a szkoda. Propozycja taka została już poparta przez AOTMiT ale nie została uznana przez Ministra Zdrowia. Jest to jedyna różnica w leczeniu między Polską i innymi krajami Europy”*. Wg prof. Brzosko wprowadzenie leczenia chorych z umiarkowaną aktywnością choroby w ramach proponowanego programu lekowego mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego 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/>,
- 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/>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.05.2021 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: *Olumiant, baricytynib*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CADTH 2019, PBAC 2018, NCPE 2017, HAS 2017, G-BA 2017 / IQWIG 2017 oraz 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (NICE 2017, SMC 2017), które rekomendowały finansowanie ze środków publicznych lek Olumiant w populacji pacjentów dorosłych z ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego RZS, po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs.

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność ocenianego leku. W rekomendacjach warunkowych refundację leku ograniczono do konkretnej grupy pacjentów (z ciężką postacią choroby lub pacjentów z ciężką postacią choroby po niepowodzeniu csDMARDs) oraz wprowadzenia RSS lub obniżenia ceny leku. W niektórych rekomendacjach podkreślono także obawy związane z długoterminowym bezpieczeństwem BAR.

W 2017 r. walijski AWMSG poinformowało o odstąpieniu od oceny produktu Olumiant w monoterapii lub skojarzeniu z MTX w leczeniu pacjentów z umiarkowanym-ciężkim RZS, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub nie tolerowali ≥ 1 csDMARDs, z powodu oceny NICE. Jednocześnie podano informację, że stanowisko AWMSG jest zgodne ze stanowiskiem NICE oraz podano odnośnik do rekomendacji NICE wydanej w 2017 roku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 76. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Olumiant (baricytynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> CADTH rekomenduje finansowanie BAR stosowanego w skojarzeniu z MTX w leczeniu dorosłych chorych na RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 lek z grupy DMARDs, jeśli spełniono poniższe warunki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z aktywnym RZS, z nietolerancją lub nieadekwatną odpowiedzią na leczenie co najmniej 1 lekiem z grupy DMARDs, u których stwierdzono nasilenie choroby umiarkowane lub ciężkie; • BAR powinien być stosowany jedynie w skojarzeniu – z MTX lub także z innymi csDMARDs; • BAR nie należy stosować w skojarzeniu z innymi biologicznymi DMARD (bDMARD), w tym z inhibitorami kinazy janusowej (JAK);

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> leczenie należy przerwać, w przypadku braku odpowiedzi do 12 tyg. (odpowiedź na leczenie definiuje się jako poprawę wg ACR o $\geq 20\%$ do 12 tygodnia). <p>Rekomendację wydano na podstawie wyników dwóch podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań kontrolowanych (BEACON i BUILD), w których wykazano istotną statystycznie różnicę między odsetkiem chorych, którzy osiągnęli ACR20 w 12. tygodniu na korzyść BAR. Na podstawie analizy podgrup przeprowadzonej w badaniu BEACON wykazano statystycznie istotną korzyść BAR w porównaniu z placebo u chorych, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi po uprzednim stosowaniu bDMARD, a także u chorych z wcześniejszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem bDMARDs.</p>
PBAC 2018	Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem DMARDs po co najmniej 6 miesiącach terapii	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> badania kliniczne wskazują na nie gorszą skuteczność i równoważne bezpieczeństwo leku w stosunku do tofacytynibu. Chorzy rozpoczynający stosowanie BAR muszą być pod kontrolą reumatologa lub immunologa klinicznego z doświadczeniem w leczeniu RZS.</p>
NCPE 2017		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komisja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych BAR po poufnych negocjacjach cenowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> nie podano uzasadnienia dla ww. decyzji.</p>
HAS 2017		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> HAS rekomenduje włączenie BAR na listę leków refundowanych dostępnych w aptekach i szpitalnictwie w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Wykazano wyższość BAR w skojarzeniu z MTX, w porównaniu do ADA z MTX w II linii leczenia (po niepowodzeniu MTX).</p> <p>BAR nie był porównywany do dostępnych alternatyw w III linii leczenia (w tym TOC, abataceptu, rituksymabu). Istnieją obawy odnośnie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leku, w szczególności związane z ryzykiem infekcji oraz ryzykiem sercowo-naczyniowym i nowotworowym.</p> <p>Aktualna korzyść kliniczna produktu Olumiant jest istotna. Jednak BAR nie dostarcza jakiegokolwiek dodanej wartości klinicznej w porównaniu z istniejącymi terapiami w analizowanym wskazaniu.</p>
BG 2017, G-BA 2017, IQWiG 2017	Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję terapii co najmniej 1 lekiem csDMARDs	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> BAR wpisano na listę leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerowali ≥ 1 csDMARDs.</p> <p>G-BA uznała, że nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania BAR w porównaniu do komparatorów w ocenianych wskazaniach.</p> <p>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).</p>
NICE 2017		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Agencja rekomenduje BAR, z MTX 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"> choroba jest ciężka (DAS28 >5,1); firma dostarczy lek z uzgodnionym rabatem w ramach PAS (patient access scheme).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Terapia baricytynibem rekomendowana jest w skojarzeniu z MTX, a w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji MTX, BAR może być stosowany w monoterapii.</p> <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 inh bitorze TNF-α), ADA, ETA, INF, CER, GOL, TOC, abataceptie (po csDMARDs), TOC, GOL (po csDMARDs), ADA, ETA, INF, rytuksymabie i abataceptie (po inhibitorze TNF-α).</p> <p>Ponadto, NICE wskazał na korzystny profil bezpieczeństwa BAR podawanego w dawce 4 mg, bez klinicznie istotnych różnic względem placebo, MTX czy BAR w niskiej dawce (2 mg). Jednocześnie zaznaczono, że baricytynib w postaci doustnych tabletek stanowi znacząco wygodniejszą formę leczenia niż bDMARDs podawane w formie iniekcji.</p>
SMC 2017		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> SMC rekomenduje dopuszczenie BAR do użytku w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych chorych, u których odpowiedź na ≥ 1 DMARD była niewystarczająca lub u których wystąpiła nietolerancja na ≥ 1 DMARD. SMC dopuszcza BAR do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>SMC wprowadza równocześnie ograniczenie stosowania BAR do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych na RZS o ciężkim nasileniu (wskaźnik aktywności choroby DAS28 $>5,1$), u których nie uzyskano odpowiedzi na terapię csDMARD; • chorych na RZS o ciężkim nasileniu, których choroba jest niedostatecznie kontrolowana przez antagonistę TNF i chorych niekwalifikujących się do leczenia RTX. <p>SMC zwraca uwagę, że BAR, w porównaniu z placebo i antagonistą TNF, istotnie poprawił objawy przedmiotowe i podmiotowe RZS, u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leki z grupy csDMARD oraz w porównaniu z placebo, u chorych, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na antagonistę TNF.</p>

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; GBA - Gemeinsamen Bundesausschusses; HAS - Haute Autorité de Santé; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC - The Scottish Medicines Consortium; bDMARDs – ang. biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; DMARDs - ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, leki modyfikujące przebieg choroby; csDMARDs - ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby;



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 09 marca 2021 r., znak PLR.4500.1719.2020.9.RB PLR.4500.1720.2020.9.RB 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 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt. oraz Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”.

Zaproponowana cena zbytu netto (CZN) obu prezentacji leku Olumiant wynosi [redacted]. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, który [redacted]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany pacjentom bezpłatnie i finansowany w ramach grupy limitowej 1192.0, Baricytynib.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.04.2021 r. produkt leczniczy Olumiant 4 mg x 35 tabl. jest obecnie refundowany 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) dla pacjentów z ciężką aktywnością RZS w ramach I linii leczenia w programie. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek będzie finansowany również dla pacjentów z umiarkowaną aktywnością RZS w ramach I linii leczenia oraz pacjentów z umiarkowaną i ciężką aktywnością RZS w ramach II linii leczenia w programie lekowym.

Produkt leczniczy Olumiant był oceniany przez Agencję w 2018 r. w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)”. Wnioskowane wskazanie dotyczyło włączenia do refundacji preparatu Olumiant (baricytynib) w ramach istniejącego programu lekowego dla dorosłych chorych z dużą aktywnością RZS oraz innymi postaciami RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARDs, w pierwszej linii leczenia biologicznego. Lek Olumiant otrzymał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości z powodu niepewności związanej z dostępnymi danymi nt. skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w oparciu o wykazaną przewagę kliniczną nad adalimumabem i opłacalność względem tego komparatora.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. 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% (95%CI: 0,6 – 1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn

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% chorych. 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 niepełnosprawności. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator w I linii leczenia PL wskazał klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs), natomiast jako technologie opcjonalne w II i dalszych liniach leczenia wskazał dwie substancje refundowane w ramach programu B.33: tofacytynib (jako komparator główny) i tocilizumab (jako komparator dodatkowy).

Zastrzeżenia Agencji budzi wykluczenie z grona komparatorów w II i dalszych liniach leczenia leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu pegol) oraz rytuksymabu. Stoi to w sprzeczności z zapisami PL B.33, który dopuszcza stosowanie dwóch, a w uzasadnionych przypadkach trzech leków z grupy inhibitorów TNF-alfa oraz umożliwia stosowanie rytuksymabu w II i dalszych liniach leczenia. Ponadto konieczność uwzględnienia inhibitorów TNF-alfa oraz rytuksymabu ma poparcie w wytycznych klinicznych i danych NFZ. Wg danych NFZ za lata 2015-2019, przedstawionych w AWA Rinvoq (OT.4331.20.2020), wśród pacjentów, u których zastosowano dwie terapie w programie lekowym B.33 drugi TNFi otrzymało ok. 38% z nich. Natomiast zgodnie z opinią ankietowanego przez AOTMiT eksperta w ramach prac nad raportem AWA Rinvoq 2020, drugi lek z grupy inhibitorów TNF-alfa jest stosowany u 70–80% chorych w PL B.33.

Również ekspert kliniczny, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, prof. Marek Brzosko w odpowiedzi na pytanie analityków Agencji o technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię, wskazał iż: „obecnie najwyższą skuteczność wykazują leki biologiczne oryginalne lub biopodobne najczęściej w skojarzeniu z metotreksatem. Zgodnie z zasadami leczenia tych dwóch chorób uważa się, że wszystkie stosowane leki są równorzędne a więc Olumiant może być stosowany zamiennie z każdym lekiem z programu lekowego.”

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności BAR w ramach I linii leczenia w PL (pacjenci z umiarkowanym RZS) wnioskodawca przedstawił na podstawie badań bezpośrednio porównujących baricytynib + csDMARD z csDMARD w populacji z umiarkowaną i wysoką aktywnością choroby. Metaanaliza badań RA-BEAM i RA-BUILD przeprowadzona dla 24-tyg. obserwacji wykazała istotną statystycznie przewagę BAR+csDMARD nad PLC+csDMARD w zakresie większości kluczowych punktów końcowych, m.in.: jakości życia wg HAQ-DI i FACIT-F, osiągnięcia remisji i niskiej aktywności choroby wg kryteriów ACR20/50/70, odpowiedzi na leczenie wg skal DAS28, SDAI, CDAI i VAS, a także oceny progresji radiologicznej.

W przypadku oceny skuteczności BAR w II i dalszych liniach leczenia w PL (pacjenci z umiarkowaną i dużą aktywnością RZS) wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi komparatorami (tofacytynibem (TCZ) i tocilizumabem (TOF)). W związku z czym przedstawił porównanie pośrednie metodą Buchera z wykorzystaniem wspólnego komparatora (PLC). Wyniki porównania w 12-tyg. okresie obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR a TOF w zakresie większości punktów końcowych takich jak: ocena jakości życia (wg HAQ-DI, FACIT-F, EQ-5D), odpowiedź na leczenie wg skali DAS28 i SDAI, ocena aktywności choroby w skali VAS czy kryteriów ACR.

Porównanie pośrednie BAR vs TCZ wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie oceny zdrowia fizycznego wg formularza SF-36, częstości uzyskania remisji oraz niskiej aktywności choroby wg skali DAS28-CRP oraz DAS28-OB po 24 tygodniach terapii oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki długookresowej oceny skuteczności (po 148 tygodniach obserwacji) wskazują, że remisja aktywności choroby według skali SDAI została odnotowana u 33,1% wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie RA-

BEYOND, a niską aktywność choroby wg skali SDAI raportowano u 80,9% takich pacjentów. Ponadto po drugim roku leczenia (100 tygodni obserwacji) brak progresji radiologicznej odnotowano u większości chorych (powyżej 70%).

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił również wyniki 3 publikacji odnoszących się do skuteczności praktycznej oraz 25 przeglądów systematycznych. Wnioski autorów tych opracowań są zbliżone lub spójne z wnioskami uzyskanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Jednym z istotnych ograniczeń analizy jest brak ogólnodostępnych badań dla populacji chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki pochodzą z danych nieopublikowanych i nie można sprawdzić ich wiarygodności.

Dodatkowym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo baricytynibu z tofacytynibem i tocilizumabem. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie powoduje, że wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również brak porównania z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w II i dalszych liniach leczenia wnioskowanego programu lekowego, czyli inhibitorami TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) oraz rytuksymabem. Leki te wg odnalezionych wytycznych oraz danych NFZ są rekomendowane i stosowane w analizowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy badań RA-BEAM i RA-BUILD wskazują, że różnica w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami BAR+csDMARD i PLC+csDMARD nie była istotna statystycznie. Jedynie w przypadku badania RA-BEAM zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie BAR+csDMARD (71,3%) w porównaniu do grupy PLC+csDMARD (60,5%) (NNH = 9, (95% CI: 5; 20)).

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów pomiędzy BAR a TOF oraz pomiędzy BAR a TCZ. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz w częstości występowania ciężkich zakażeń wśród chorych leczonych BAR i TCZ, natomiast w częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść baricytynibu w porównaniu do TOF.

Długookresowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że po 48 tygodniach terapii BAR w badaniu RA-BEYOND ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,6% chorych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które według definicji w protokole badania raportowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 8,4% chorych, a ciężkie zakażenia u 2,6% chorych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów dla porównania leku Olumiant z metotreksatem (MTX) oraz techniką minimalizacji kosztów dla porównania leku Olumiant z tocilizumabem i tofacytynibem. W ramach CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy, a w ramach CMA 2-letni horyzont czasowy. Wykorzystano model CUA przygotowany centralnie i adaptowany do warunków polskich oraz model CMA stworzony *de novo*. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy użyteczności kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Olumiant w skojarzeniu z MTX w miejsce MTX jest [redacted]. Z perspektywy NFZ koszt inkrementalny wyniósł [redacted].

Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i plasował się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY). Zmiany parametrów modelu testowane w ramach analizy wrażliwości [redacted].

Progowa CZN wyniosła [redacted].

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 2-letnim horyzoncie czasowym koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant z perspektywy NFZ okazał się [redacted] od kosztu stosowania TCZ w wariantcie bez RSS o ok. [redacted], natomiast w wariantcie z RSS okazał się [redacted]. Analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]

W 2-letnim horyzoncie czasowym koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant z perspektywy NFZ okazał się [redacted] od kosztu stosowania TOF w wariantcie bez RSS o ok. [redacted] oraz o [redacted] w wariantcie z RSS. [redacted]

Cena zbytu netto za opakowanie preparatu Olumiant, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii TCZ wyniosła z perspektywy NFZ [redacted]

Natomiast cena zbytu netto za opakowanie preparatu Olumiant, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii TOF wyniosła z perspektywy NFZ [redacted]

Z uwagi na fakt, iż w ramach analizowania skuteczności BAR względem TCZ i TOF nie uwzględniono [redacted]

Cena wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji

Zdaniem analityków Agencji dla II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym, z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości leku Olumiant nad TCZ i TOF zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania leku Olumiant nie jest wyższy niż koszt stosowania leku Xeljanz (TOF) wyniosła [redacted]

Oszacowania własne Agencji

Zgodnie z danymi sprawozdawczymi NFZ za rok 2020 cena efektywna za 1 mg TOF uległa zmianie z 7,43 zł (wartość uwzględniona w AE wnioskodawcy) do 7,18 zł. Przy uwzględnieniu aktualnej ceny za 1 mg TOF koszty inkrementalne dla 2-letniego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ [redacted] w wariantcie z RSS, a oszacowana cena zbytu netto za opakowanie preparatu Olumiant, przy której koszt terapii z jego zastosowaniem jest taki sam jak koszt terapii TOF [redacted]

Jednocześnie oszacowana urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania leku Olumiant nie jest wyższy niż koszt stosowania leku Xeljanz (wynikająca z art.13 ust.3 ustawy o refundacji) wyniosła [redacted]

Ograniczenia

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadził porównania z innymi lekami refundowanymi u pacjentów z umiarkowanym RZS tj. sulfasalazyną, leflunomidem i chlorochiną oraz innymi lekami refundowanymi w programie lekowym B.33, które mogą być zastosowane w II i kolejnych liniach leczenia tj.

inhibitorami TNF-alfa (adalimumabem, certolizumabum pegol, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem) oraz rytuksymabem.

Ponadto wybór analizy minimalizacji kosztów dla porównania BAR z TCZ budzi wątpliwość z uwagi na wykazanie IS przewagi TCZ nad BAR w zakresie częstości uzyskiwania remisji, niskiej aktywności choroby, odpowiedzi na leczenie wg ACR20, a także poprawy oceny jakości życia wg formularza SF-36, po 24. tygodniach leczenia. Zdaniem wnioskodawcy porównanie jakościowe wyników skuteczności z ramion BAR i TCZ wskazuje, że skuteczność obu terapii jest zbliżona, a wyniki porównania pośredniego są zaburzone przez różnice w uzyskiwanych wynikach przez grupy kontrolne w badaniach obu leków.

Ponadto brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji w dłuższym horyzoncie czasowym w związku z czym wyniki z 52-tyg. okresu obserwacji ekstrapolowano na 45-letni horyzont czasowy co skutkuje niepewnością wyników. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego oraz specyfiki leczenia pacjentów w umiarkowanym RZS w Polsce

W związku z powyższymi wynikami CUA należy interpretować z ostrożnością.

Analizując wyniki CMA należy pamiętać o ograniczeniach związanych z niepewną równoważnością porównywanych terapii, brakiem uwzględnienia w modelu wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego oraz odstąpienia od uwzględnienia kosztów MTX stosowanego w skojarzeniu z porównywanymi lekami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Olumiant we wnioskowanym wskazaniu,

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2)..

Podkreśla się niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane wykorzystane przez wnioskodawcę. Głównym ograniczeniem analizy jest

w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby kwalifikujący się do II i kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego. Wykluczenie grupy inhibitorów TNF-alfa oraz rytuksymabu na dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL oraz obserwowaną praktyką.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez analityków Agencji, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, prof. Marka Brzosko: „Zaproponowany program zawiera wskazania do leczenia Olumiantem w zapaleniu stawów z umiarkowaną aktywnością. Obecnie zmieniony i zatwierdzony program od 1.05.21 r. nie wprowadził takiego wskazania do programu, a szkoda. Propozycja taka została już poparta przez AOTMiT ale nie została uznana przez Ministra Zdrowia. Jest to jedyna różnica w leczeniu między Polską i innymi krajami Europy”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (CADTH 2019, PBAC 2018, NCPE 2017, HAS 2017, G-BA 2017 / IQWiG 2017) oraz 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (NICE 2017, SMC 2017), które rekomendowały finansowanie ze środków publicznych lek Olumiant w populacji pacjentów dorosłych z ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego RZS, po niepowodzeniu ≥ 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 uzależniono od wprowadzenia RSS lub obniżenia ceny leku. W niektórych rekomendacjach podkreślono także obawy związane z długoterminowym bezpieczeństwem BAR.

W 2017 r. walijski AWMSG poinformowało o odstąpieniu od oceny produktu Olumiant w monoterapii lub skojarzeniu z MTX w leczeniu pacjentów z umiarkowanym-ciężkim RZS, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub nie tolerowali ≥ 1 csDMARDs, z powodu oceny NICE. Jednocześnie podano informację, że stanowisko AWMSG jest zgodne ze stanowiskiem NICE oraz podano odnośnik do rekomendacji NICE wydanej w 2017 roku.

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 wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> wniosek dotyczy oceny leku Olumiant w ramach rozszerzonych kryteriów włączania pacjentów do programu lekowego B.33: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) o chorych z umiarkowaną aktywnością RZS (w I linii leczenia programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia csDMARDs) oraz o chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością RZS (w II i kolejnych liniach leczenia, tj. po niepowodzeniu leczenia inh bitorami TNF-alfa, tocilizumabem lub tofacytynibem).</p> <p>Należy wskazać, że część proponowanych zmian, w tym przede wszystkim zmiana umożliwiająca kwalifikację pacjentów z rozpoznaniem RZS z co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby, odnosi się nie ty ko do leku baricitinib, ale również do innych substancji czynnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu, podczas gdy w ramach wniosku o objęcie refundacją powinny być procedowane kwestie dotyczące konkretnej substancji czynnej.</p> <p>Co więcej proponowany program lekowy wprowadza zmiany względem treści aktualnie obowiązującego programu B.33 (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r.) w zakresie wszystkich substancji czynnych objętych programem, które de facto nie mają miejsca. Tym samym przedłożone analizy nie odpowiadają stanowi aktualnemu na dzień składania wniosku, co oznacza, że nie spełniają wymagań minimalnych w zakresie analizy klinicznej, ekonomicznej, analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, a w konsekwencji analizy racjonalizacyjnej, w zakresie całości § 4, § 5, § 6 oraz §7 Rozporządzenia.</p> <p>Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca oszacował roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oraz liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ za 2019 r., podczas gdy dostępne dane za 2020 r. wskazują na wyższą liczebność ww. populacji.</p> <p>Dodatkowo wnioskodawca do oszacowania kosztów komparatorów wykorzystał dane z nieaktualnego na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia MZ.</p>	?/TAK	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Jednakże w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęto założenia, które nie były spójne z zaproponowaną wersją programu lekowego, a były spójne z wersją aktualną na dzień złożenia wniosku m.in. [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Analizy zostały zaktualizowane o dane NFZ za 2020 r. i Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1 marca 2021 r.</p>
W ramach Analizy Klinicznej (AKL)		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie przedstawił porównania z innymi niż TCZ i TOF lekami refundowanymi w programie B.33 w II i kolejnych liniach leczenia.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><u>Wyjaśnienie:</u> dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii stosowanej w ramach Programu Lekowego B.33, w analizie klinicznej obrał tocilizumab (TCZ) oraz tofacytynib (TOF). Należy zwrócić uwagę, że u tych chorych można zastosować również inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliksymab). W związku z faktem, iż leki z grupy inhibitorów TNF-alfa są obecnie finansowane i stosowane w populacji docelowej, powinny zostać uwzględnione w analizie, a przedstawienie w analizie klinicznej w II i kolejnych liniach leczenia jedynie porównania z TCZ oraz z TOF należy uznać za niewystarczające.</p> <p>W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy §4 ust. 1 pkt 2-5, §4 ust. 2-3 Rozporządzenia, §5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz §6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>		
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przedmiotowe zlecenie dotyczy dwóch prezentacji leku Olumiant w dawkach 4 mg i 2 mg. Obecnie u pacjentów chorych na RZS z dużą aktywnością choroby po niepowodzeniu leczenia csDMARDs leczonych w ramach programu lekowego B.33, finansowaniu podlega jedynie produkt Olumiant 4 mg. Jednocześnie zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę rozszerzeniem programu lekowego, populacja uwzględniona w analizach w I linii leczenia w programie obejmuje przede wszystkim osoby z umiarkowaną aktywnością RZS (tj. po niepowodzeniu leczenia csDMARDs). Tym samym, w przypadku produktu Olumiant 2 mg, populacja docelowa uwzględniona w analizach jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, tj. u chorych zarówno z umiarkowaną, jak i wysoką aktywnością RZS. Przedłożone analizy powinny zostać zaktualizowane w powyższym zakresie.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również wymagania określone w § 4, § 5, § 6 oraz §7 Rozporządzenia.</p>	<p>NIE</p>	<p>Wnioskodawca nie przedstawił osobnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania u pacjentów z umiarkowaną i ciężką aktywnością RZS leku Olumiant w dawce 2 mg/dobę.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął, że lek Olumiant w dawce 2 mg/dobę będzie stosowało 4% pacjentów zarówno w I i II linii leczenia.</p> <p>Podobne założenia przyjęto również w analizie wpływu na budżet.</p>
W ramach Analizy Ekonomicznej (AE)		
<p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, należy w taki sposób skalkulować cenę wnioskowanego leku, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W ramach Analizy klinicznej dla II i kolejnych linii leczenia nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną technologię z wybranymi komparatorami. W związku z</p>	<p>NIE</p>	<p>Nie przedstawiono oszacowań ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla II i kolejnych linii leczenia.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
powyższym, istnieje konieczność przeprowadzenia stosowanych obliczeń, wymaganych zgodnie z art. 13 ust. 3 i 4 ustawy.		
W ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB)		
<p>1. Analizy wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznych wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> dane przedstawione w treści analizy nie są zgodne z tymi przedstawionymi w tabelach oraz arkusza kalkulacyjnym, dot. oszacowanej liczby chorych już zdiagnozowanych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby rozpoczynających I linię leczenia (niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja terapii lekami csDMARDs).</p>	TAK	Wskazane różnice pomiędzy dokumentem tekstowym analizy wpływu na budżet a arkuszem kalkulacyjnym zostały skorygowane.
W ramach Analizy Racjonalizacyjnej (AR)		
<p>1. AR nie zawiera zestawienia tabelarycznego wszystkich wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 100%; min-height: 80px;"></div>	TAK	Odpowiednie wartości zostały umieszczone w zaktualizowanej analizie.
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie wpływu na budżet wykorzystano dane z <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 1em;"></div> niemożliwa jest jednak weryfikacji tych informacji ze względu na brak dostępu do raportu.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił informację, że wskazane źródło nie zostało wykorzystane w analizie wpływu na budżet.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie przeprowadzono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami.

Analiza kliniczna

- w analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej.

Analiza ekonomiczna:



Analiza wpływu na budżet:

- zidentyfikowano niepewności dotyczące oszacowania populacji docelowej uwzględnionej w wariancie podstawowym analizy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bae 2019	Bae S.C., Lee Y.H., <i>Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials.</i> , Z Rheumatol. 2019 Aug; 78(6): 559-567
Bechman 2019	Bechman K., Subesinghe S., Norton S. i in., <i>A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis.</i> , Rheumatology (Oxford). 2019 Oct 1; 58(10): 1755-1766
Bergrath 2017	Bergrath E., Gerber R.A., Gruben D. i in., <i>Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis.</i> , Int J Rheumatol. 2017; 2017: 8417249
Burmester 2014	Burmester G. R., Rubbert-Roth a., Cantagrel A. i in., <i>A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study)</i> , Ann Rheum Dis 2014;73:69–7
CADTH CRR 2019	CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report Baricitinib (OLUMIANT) 2019
Cantini 2020	Cantini F., Blandizzi C., Niccoli L. i in., <i>Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases.</i> , Expert Opin Drug Saf. 2020 Jul; 19(7): 861-872
Carlson 2015	Carlson J, Ogale S, Dejonckheere F i in., <i>Economic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Compared to Adalimumab Monotherapy in the Treatment of Severe Active Rheumatoid Arthritis.</i> Value in Health , 173-179. 2015.
Charles-Schoeman 2016	Charles-Schoeman C., Burmester G.R., Nash P. i in., <i>Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs</i> , Ann Rheum Dis 2016; 75:1293-1301
Chatzidionysiou 2017	Chatzidionysiou K., Emamikia S., Nam J. i in., <i>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. 2017 Jun; 76(6): 1102-1107
Choy 2019	Choy E., Freemantle N., Proudfoot C. i in., <i>Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor a inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses.</i> , RMD Open 2019; 5:e000798
Dougados 2017	Raport Novartis do badania ARGON: Multicenter, partially-blinded, randomized, 24-week, parallel-group, non-inferiority, open-label active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with a free triple combination of salmeterol/fluticasone plus tiotropium in patients with uncontrolled asthma (CQVM149B2306), dostęp: https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17698
Emery 2008	Emery P., Keystone E., Tony H.P. i in., <i>IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial</i> , Ann Rheum Dis 2008; 67:1516-1523
Emery 2017	Emery P., Blanco R., Maldonado Cocco J. i in., <i>Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARDrefractory rheumatoid arthritis</i> , RMD Open, 2017
Emery 2018	Emery P., Pope J.E., Kruger K. i in., <i>Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review.</i> , Adv Ther (2018) 35: 1535–1563
Fakhouri 2020	Fakhouri W., Wang X., de La Torre I., Nicolay C., <i>A Network Meta-Analysis to Compare Effectiveness of Baricitinib and Other Treatments in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Methotrexate.</i> , JHEOR. 2020; 7(1): 10-23
Fitton 2020	Fitton J., Melville A. R., Emery P. i in., <i>Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway</i> , Rheumatology, 1-17, 2020
Fleishmann 2019	Fleischmann RM, et al. <i>Safety and effectiveness of upadacitin b or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response.</i> Ann Rheum Dis 2019;78:1454–1462.
Genovese 2016	Genovese M.C., Kremer J., Zamani O., i in., <i>Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis</i> , N Engl J Med, 374:1243-52, 2016
Guidelli 2020	Guidelli G.M.,Viapiana O.,Luciano N., i.in, <i>Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study</i> , Clinical and Experimental Rheumatology 2020

Heiduk 2016	Heiduk K, et al. Léèba revmatoidní artritidy preparáty biologické léèby v Èeské republice: Základní pøehled a hodnocení úèinnosti a bezpeènosti léèby z dat registru ATTRA. 2016.
Huang 2018	Huang F., Luo Z. i in., <i>Risk of Adverse Drug Events Observed with Baricitinib 2 mg Versus Baricitinib 4 mg Once Daily for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.</i> , BioDrugs. 2018 Oct; 32(5): 415-423
Jegatheeswaran 2019	Jegatheeswaran J., Turk M., Pope J.E., <i>Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review.</i> , Immunotherapy. 2019 Jun; 11(8): 737-754
Kerschbaumer 2020	Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S. i in., <i>Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis 2020; 79: 744–759
Kerschbaumer 2020a	Kerschbaumer A. , Smolen J.S., Nash P. i in., <i>Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research.</i> , RMD Open 2020; 6: e001374
Keystone 2015	Keystone E.C., Taylor P.C., Drescher E. i in., <i>Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate.</i> , Ann Rheum Dis 2015; 74: 333–340
Keystone 2017	Keystone E.C., Taylor P.C., Tanaka Y. i in., <i>Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RABEAM study.</i> , Ann Rheum Dis 2017; 76: 1853–1861
Kunwar 2018	Kunwar S., Collins C.E., Constantinescu F. i in., <i>Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials.</i> , Clin Rheumatol. 2018 Oct; 37(10): 2611-2620
Lee 2017	Lee Y. H., Bae S.C., <i>Comparative efficacy and safety of baricitinib 2mg and 4mg in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials.</i> , Z Rheumatol. 2017
Lee 2020	Lee Y.H., Song G.G., <i>Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis.</i> , Zeitschrift für Rheumatologie 2020; vol 79: 85–796
Lee 2020a	Lee Y.H., Song G.G., <i>Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis.</i> , J Clin Pharm Ther. 2020; 00: 1–8
Lee 2020b	Lee Y.H., Song G.G., <i>Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic diseasemodifying antirheumatic drugs.</i> , Z Rheumatol 2020
Malottki 2011	Malottki 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
Manders 2016	Manders SH, et al. Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Combination with Various csDMARD in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Data from the DREAM Registry. J Rheumatol 2016 Oct;43(10):1787-94.
Molina 2015	Molina E., del Rincon I., Restrepo J.F., Mortality in Rheumatoid Arthritis (RA): factors associated with recording RA on death certificates. BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16:277.
Navarro Coy 2019	Navarro Coy N., et al. FRI0684 NOVEL MAPPING FUNCTION ILLUSTRATES NONLINEARITY BETWEEN TRIAL ACR RESPONSE, DAS28 CHANGE AND EULAR RESPONSE CRITERIA, Annals of the Rheumatic Diseases (2019), 78, 1040.2-1041.
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.
Olivera 2020	Olivera P.A., Lasa J.S., Bonovas S. i in., <i>Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis.</i> , Gastroenterology 2020; 158: 1554–1573
Pope 2020	Pope J., Sawant R., Tundia N. i in., <i>Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis.</i> , Adv Ther 2020; 37: 2356–2372
Qiu 2019	Qiu C., Zhao X., She L. i in., <i>Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of randomized controlled trials.</i> , Lipids in Health and Disease 2019; 18: 54
Sepriano 2020	Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S. i in., <i>Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.</i> , Ann Rheum Dis 2020; 79: 760–770
Smolen 2016	Smolen J.S., Xie L., Bocho J., i in., <i>Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study</i> , Rheumatology, 00:1–11, 2020

Spinelli 2020	Spinelli F.R., Ceccarelli F., Garufi C., i in., Effectiveness and safety of baricitinib in rheumatoid arthritis: a monocentric, longitudinal, real-life experience, <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2020
Strand 2012	Strand V., Burmester G.R., Ogale S. i in., Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study, <i>Rheumatology</i> 2012; 51:1860-1869
Strand 2015	Strand V., Burmester G.R., Zerbini C.A.F. i in., Tofacitinib With Methotrexate in Third-Line Treatment of Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Trial, <i>Arthritis Care & Research</i> 2015; 67(4):475-483
Sung 2020	Sung Y.K., Lee Y.H., <i>Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis.</i> , <i>Z Rheumatol</i> 2020
Taylor 2017	Taylor P.C., Keystone E.C., van der Hejde D., i in., <i>Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis</i> , <i>N Engl J Med</i> , 376:652-62, 2017
Wang 2020	Wang F., Sun L., Wang S. i in., <i>Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.</i> , July 2020; 95(7): 1404-1419
Xie 2019	Xie W., Huang Y., Xiao S. i in., <i>Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2019; 78: 1048–1054
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR 2015	American College of Rheumatology, <i>2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis</i> , <i>Arthritis Care & Research</i> 2016, 68 (1): 1-26
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, baricytynib (Olumiant), reference No. 953, Appraisal information, 03/02/2017 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/953
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) Baricytyn b, Vom 21. September 2017
CADTH 2017	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Baricytyn b, January 30, 2017 https://www.cadth.ca/baricytyn b
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - BARICYTYNIB (OLUMIANT — ELI LILLY CANADA INC.), https://www.cadth.ca/baricytyn b-0
EULAR 2019	Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. i in., <i>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> 2020; 79:685–699
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 – Baricytynib, BAnz AT 13.11.2017 B2, 21. September 2017
HAS 2017	Haute Autorite de Sante, Brief Summary of the Transparency Committee Opinion, OLUMIANT (baricytyn b), anti-JAK 1 and 2, June 2017 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/olumiant_summary_ct16116.pdf Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis baricytynib, 2 mg, 4 mg, 21 juin 2017 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%202_CT16116.pdf
IQWiG 2017	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Reports – Commission No. A17-14, Baricytynib (rheumatoid arthritis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V
NCPE 2017	National Centre for Pharmacoeconomics, baricytynib (Olumiant) http://www.ncpe.ie/drugs/baricytynib-olumiant/
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Baricytynib for moderate to severe rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance Published: 9 August 2017 https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/resources/baricytynib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82604908915909
NICE 2018	NICE guideline NG100, <i>Rheumatoid arthritis in adults: management</i> , 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ng100
NICE 2021	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Drug treatment for rheumatoid arthritis</i> , NICE Pathway 2021

PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Baricytyn b tablet 2 mg, tablet 4 mg, Olumiant, Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/baricytynib-psd-july-2017.pdf Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Baricytyn b tablet 2 mg, tablet 4 mg, Olumiant, Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/baricytynib-psd-november-2017.pdf
PBAC 2018	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/201803/files/baricytynib-psd-march-2018.pdf
SFR 2018	Société Française de Rhumatologie, <i>Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis</i> , Joint Bone Spine 86, 135–150, 2018
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium, Advice: baricytynib 2mg and 4mg film-coated tablet (Olumiant®) SMC No 1265/17 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricytynib_olumiant_final_august_2017_amended_030916_for_website.pdf
Pozostałe publikacje	
AWA Rinvoq	Analiza Weryfikacyjna dla produktu leczniczego Rinvoq, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/102/AWA/102_AWA_OT.4331.20.2020_Rinvoq_BIP.pdf
ChPL Ebetrexat	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat® http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Ebetrexat_20.pdf
ChPL Olumiant	Charakterystyka produktu leczniczego Olumiant https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf
ChPL RoActemra	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Xeljanz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf
Hernandez 2012	Hernandez Alava M, Wailoo A, Wolfe F i in., A comparison of direct and indirect methods for the estimation of health utilities from clinical outcomes. HEDS Discussion Paper 12/12 2012;1-27. 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.
NICE TA375	Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed, Technology appraisal guidance [TA375], NICE: https://www.nice.org.uk/guidance/ta375
Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
Schlueter 2020	Schlueter M., Rouse P., Pitcher A., i in. A modeling framework for the economic evaluation of baricitinib in moderate-to-severe rheumatoid arthritis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2020 Apr;20(2):221-228.
Sprawozdanie DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2021 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7973.html
Uchwała Rady NFZ 2020	Uchwała nr 5/2021/IV, Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności narodowego funduszu zdrowia za IV kwartał 2020 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html
Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2020 r.	Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html
Van der Laar 2020	Van De Laar C.J., Oude Voshaar M.A.H., Fakhouri W.K.H., i in., Cost-Effectiveness of a JAK1/JAK2 Inhibitor vs a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug (bDMARD) in a Treat-to-Target Strategy for Rheumatoid Arthritis. Clinicoecon Outcomes Res. 2020, 12:213-222.
Zarządzenia nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzeniem Nr 196/2020/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 196/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu leków

Zarządzeniu Nr 105/2020/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 105/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
--	--

15. Załączniki

15.1. Wykaz analiz wnioskodawcy

Zał. 1. [REDAKTOWANE], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby - Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.

Zał. 2. [REDAKTOWANE], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby – Analiza kliniczna, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.

Zał. 3. [REDAKTOWANE], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby – Analiza ekonomiczna, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.

Zał. 4. [REDAKTOWANE], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.

Zał. 5. [REDAKTOWANE], Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby - Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.2, Warszawa, 27.04.2021 r.

Zał. 6. Piotr Nowakowski vel Nestorowicz, Uzupełnienia wymagań minimalnych z dnia 27.04.2021 r., Eli Lilly Polska sp. z o.o.

15.2. Wykaz produktów leczniczych refundowanych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 80. Refundowane produkty lecznicze w ramach PL B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1050.1, blokery TNF – adalimumab							
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	400,33	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	1601,32	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	1601,32	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	4803,96	B	–
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	4803,96	B	–
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaz ki nasączone alkoholem	05909990005055	2455,11	2577,87	1601,32	B	–
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg	2 amp. – strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	1601,32	B	–

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	1944,00	2041,20	1601,32	B	–
Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki	04052682034206	762,53	800,66	800,66	B	–
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	1525,07	1601,32	1601,32	B	–
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1525,07	1601,32	1601,32	B	–
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	2002,54	2102,67	1601,32	B	–
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	2002,54	2102,67	1601,32	B	–
1050.2, blokery TNF – etanercept							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	08809593170983	1137,24	1194,10	1194,10	B	–
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2388,20	B	–
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2388,20	B	–
Enbrel, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	05909990880881	550,80	578,34	578,34	B	–
Enbrel, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	05909990777938	1377,00	1445,85	1445,85	B	–
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z a koholem	05909990618255	2754,00	2891,70	2891,70	B	–
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2754,00	2891,70	2891,70	B	–
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	B	–
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	B	–
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	B	–
1050.3, blokery TNF – infliksimab							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58	B	–
Inflixtra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991078881	988,20	1037,61	986,58	B	–
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	05909990900114	1436,40	1508,22	986,58	B	–
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	946,08	993,38	986,58	B	–
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50	B	–

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1104.0, Certolizumab pegol							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	3018,06	3168,96	3168,96	B	–
1050.4, blokery TNF – golimumab							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	2772,63	2911,26	2911,26	B	–
1106.0, Tocilizumab							
RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	05902768001075	2948,40	3095,82	3095,82	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	05000471007053	2948,40	3095,82	3095,82	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990678259	2106,00	2211,30	2211,30	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990678266	1053,00	1105,65	1105,65	B	–
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990678273	2106,00	2211,30	2211,30	B	–
1192.0, Baricytynib							
Olumiant, tabl. powl., 4 mg	35 szt.	03837000170825	5194,85	5454,59	5454,59	B	–
1193.0, Tofacytynib							
Xeljanz, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907636977100	3096,82	3251,66	3251,66	B	–
1035.0, Rituximabum							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	1208,98	B	–
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	3022,45	B	–

Tabela 81. Refundowane produkty lecznicze w ramach refundacji aptecznej

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Chlorochina							
Arechin, tabl., 250 mg	30 tabl.	5909991139582	14,20	14,91	19,39	30%	5,82
Cyklosporyna							
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	238,08	249,98	268,12	ryczałt	3,54
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946624	238,14	250,05	268,12	ryczałt	3,61
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,02	290,87	310,64	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	53,95	56,65	67,03	ryczałt	3,30

Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946525	113,89	119,58	134,06	ryczałt	3,20
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	46,72	49,06	32,17	ryczałt	26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	250,01	262,51	268,12	ryczałt	16,06
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	320,11	336,12	310,64	ryczałt	48,45
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	62,45	65,57	67,03	ryczałt	12,22
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	124,68	130,91	134,06	ryczałt	14,53
Leflunomid							
Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	5909990977826	51,84	54,43	60,50	ryczałt	6,72
Arava, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	5901878600482	93,96	98,66	112,25	ryczałt	3,20
Arava, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (but.)	5909990977925	101,52	106,60	120,19	ryczałt	3,20
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 10 mg	30 szt.	5909991309138	42,12	44,23	53,82	ryczałt	3,20
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	5909991309145	84,24	88,45	102,04	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	4037353010604	48,49	50,91	60,50	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	4037353015388	72,74	76,38	88,52	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	4037353010628	96,98	101,83	115,42	ryczałt	3,20
Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990858651	96,98	101,83	115,42	ryczałt	3,20
Leflunomide Zentiva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909991416683	41,58	43,66	53,25	ryczałt	3,20
Leflunomide Zentiva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991416720	83,16	87,32	100,91	ryczałt	3,20
Metotreksat							
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	16,49	17,31	22,27	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626701869	73,22	76,88	88,31	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626701920	97,63	102,51	115,63	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626702040	146,45	153,77	169,19	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990735242	195,26	205,02	222,14	ryczałt	3,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990735273	244,08	256,28	274,55	ryczałt	4,27

Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990735303	292,90	307,55	326,97	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	216,85	227,69	245,38	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	289,14	303,60	323,02	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	372,60	391,23	412,39	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	433,71	455,40	478,29	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	521,64	547,72	572,34	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	578,28	607,19	633,54	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	670,68	704,21	732,29	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	722,84	758,98	788,79	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	819,72	860,71	892,25	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	894,24	938,95	972,22	ryczałt	15,36
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	18,60	19,53	22,27	ryczałt	5,42
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730911	24,80	26,04	29,69	ryczałt	5,51
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565730959	31,00	32,55	37,12	ryczałt	5,46
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	37,20	39,06	44,54	ryczałt	5,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	43,39	45,56	51,96	ryczałt	5,35
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	49,59	52,07	59,39	ryczałt	5,00
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	55,79	58,58	66,81	ryczałt	4,66
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	61,99	65,09	74,23	ryczałt	4,33

Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731116	74,39	78,11	89,08	ryczałt	3,65
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	74,52	78,25	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	99,36	104,33	117,45	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	248,40	260,82	279,09	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731123	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	397,44	417,31	439,04	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	496,80	521,64	545,68	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731130	596,16	625,97	652,32	ryczałt	10,24
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346867	314,88	330,62	350,04	ryczałt	5,12
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17.5 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346898	307,84	323,23	343,81	ryczałt	5,97
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346928	351,82	369,41	391,14	ryczałt	6,83
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991346980	439,78	461,77	485,80	ryczałt	8,53
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	5909991347048	527,73	554,12	580,47	ryczałt	10,24
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	38,43	ryczałt	24,31

Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	38,43	bezpłatny do limitu	2,98
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	19,21	ryczałt	13,24
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	19,21	bezpłatny do limitu	2,57
Metotab, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	5909991064228	15,66	16,44	19,21	ryczałt	12,69
Metotab 10 mg, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991064303	62,64	65,77	76,85	ryczałt	42,67
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	90,18	94,69	107,81	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	139,32	146,29	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	189,54	199,02	216,14	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	239,76	251,75	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	5909991252885	290,52	305,05	324,47	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	66,42	69,74	81,16	ryczałt	3,20
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	64,26	67,47	76,85	ryczałt	44,37
Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	5909990111619	16,19	17,00	19,21	ryczałt	13,25
Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	5909991303617	62,64	65,77	76,85	ryczałt	42,67
Trexan Neo, tabl., 2.5 mg	100 szt. (w pojemniku)	5909991303563	15,64	16,42	19,21	ryczałt	12,67
Sulfasalazyna							
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,20	47,46	56,94	ryczałt	3,20
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,20	47,46	56,94	30%	17,08
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	23,22	24,38	29,05	ryczałt	4,76
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	23,22	24,38	29,05	30%	10,28
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,17	50,58	58,10	ryczałt	5,16
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,17	50,58	58,10	30%	19,39
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,14	25,35	29,05	ryczałt	5,73
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,14	25,35	29,05	30%	11,25
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	23,81	29,05	ryczałt	4,19
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	23,81	29,05	30%	9,71

