

Rekomendacja nr 63/2021

z dnia 31 maja 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Olumiant (baricytynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08. bezpłatnie dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej pod warunkiem [redacted]

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [redacted]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa baricytynibu (BAR) 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 na podstawie badań RCT bezpośrednio porównujących BAR + csDMARDs z csDMARDs;
- z umiarkowaną lub wysoką aktywnością RZS w II i dalszych liniach leczenia programu lekowego, tj. po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, tocilizumabem (TCZ), rytuksymabem (RTX) lub tofacytynibem (TOF) w ramach porównania pośredniego, z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących BAR vs TCZ i BAR vs TOF.

W przypadku I linii leczenia PL 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, osiągnięcie remisji i niskiej aktywności choroby wg kryteriów ACR20/50/70, odpowiedź 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 wyniki porównania 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. 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, 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.

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono wyniki badań długookresowych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, które są spójne z wynikami badań pierwotnych.

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa metaanaliza 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 w porównaniu do grupy PLC.

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.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają leczenie celowane inhibitorami JAK, w tym ocenianym baricytynibem u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi.

Zidentyfikowano zagraniczne rekomendacje refundacyjne zalecające finansowanie ze środków publicznych leku Olumiant w populacji pacjentów dorosłych z ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego RZS, po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs.

Zgodnie w wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy terapia BAR w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w porównaniu z MTX (I linia leczenia) jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) wyniósł [redacted].

Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. W przypadku II linii leczenia koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant z perspektywy NFZ okazał się [redacted] od kosztu stosowania TCZ w wariantcie bez RSS o ok. [redacted] i [redacted] zł w wariantcie z RSS się oraz [redacted] od kosztu stosowania TOF w wariantcie bez RSS o ok. [redacted] i o [redacted] w wariantcie z RSS.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted]

Główne ograniczenia analiz wnioskodawcy wynikają z braku porównania z innymi lekami refundowanymi u pacjentów z umiarkowanym RZS, które mogą być zastosowane w II i kolejnych liniach leczenia tj. inhibitorami TNF-alfa (adalimumabem, certolizumabum pegol, etanerceptem, golimumabem i infliksymabem) oraz rytuksymabem.

Należy zaznaczyć, że obecnie produkt Olumiant 4 mg jest finansowany w PL B.33 „Leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” u chorych 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).

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości [redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem [redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170825, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],
- Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170740, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1192.0 Baricytynib. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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 autooprzeciwciał 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.

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.

Chorzy z RZS 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.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne jako standard postępowania w leczeniu RZS wskazują metotreksat, który w razie przeciwwskazań lub niewystarczającej odpowiedzi można zastąpić innym klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (csDMARDs; leflunomid, sulfasalazyna, pochodne chlorochiny). Natomiast jako dalsze linie leczenia RZS zalecają kojarzenie klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs) lub dodanie biologicznych DMARDs (bDMARDs) tj. abatacept, rytuksymab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab. Ponadto wg rekomendacji klinicznych, u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi, może być zastosowane leczenie celowane inhibitorami JAK: tofacytynibem i ocenianym baricytynibem.

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 programie lekowym 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 refundacji aptecznej: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina, cyklosporyna.

W odniesieniu I linii leczenia w proponowanym PL wnioskodawca jako komparatory wskazał konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs). Powyższe podejście uznano za zasadne. Natomiast w II linii leczenia wnioskodawca jako komparatory przyjął dwie substancje refundowane w ramach PL B.33: tofacytynib (jako komparator główny) i tocilizumab (jako komparator dodatkowy). Wybór komparatorów uznano za niepełny ze względu na brak uwzględnienia wszystkich możliwości terapeutycznych finansowanych w II i dalszych liniach leczenia w PL B.33, tj. leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL) oraz rytuksymabu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Olumiant zarejestrowane wskazanie do stosowania związane z analizowanym problemem zdrowotnym to:

- Reumatoidalne zapalenie stawów

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.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego, ponieważ wg ChPL Olumiant można zastosować, u pacjentów po niewystarczającej odpowiedzi na terapię już jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono następujące badania

- w odniesieniu do 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. Do badania zrandomizowano 301 chorych: 49 w grupie BAR 1 mg, 52 w grupie BAR 2 mg, 52 w grupie BAR 4 mg, 50 w grupie BAR 8 mg, 98 w grupie PLC. 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 analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 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. Populacja: Grupa BAR 4 mg/dobę: N=227, Grupa PLC: N=228;
- 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. Populacja: Grupa BAR 4 mg/dobę: N=487, Grupa PLC: N=488;

- w odniesieniu do 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. Populacja: Grupa BAR 4 mg/dobę: N=177, Grupa PLC: N=176.

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.

Ocena błędu systematycznego ww. badań pierwotnych wg Cochrane Collaboration wykazała niskie ryzyko błędu we wszystkich ocenianych badaniach w poszczególnych domenach, z wyjątkiem domeny utajnienie kodu randomizacji, w której, w przypadku badań I4V-MC-JADA, RA-BUILD, RADIATE oraz ORAL Step, stwierdzono brak danych.

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 zidentyfikowano 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 stosowała 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, Chatzidionysiou 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.

Skuteczność

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (tym samym nie opisywano np. wyników badania I4V-MC-JADA).

Porównanie bezpośrednio BAR + csDMARDs vs csDMARDs (badania RA-BEAM oraz RA-BUILD)

W badaniach włączonych do analizy zidentyfikowano wyniki odnoszące się do następujących punktów końcowych:

- Jakość życia

W badaniach RA-BEAM oraz RA-BUILD, po 24 tygodniach, zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść BAR+csDMARD w porównaniu do grupy PLC+csDMARD

w zakresie oceny stopnia niepełnosprawności na podstawie wskaźnika HAQ-DI, odpowiednio $\geq 0,22$ pkt [RE-BAEM OR=3,21 95%CI (2,46; 4,19); RA-BUILD: OR=2,05 95%CI(1,41; 2,99)] oraz $\geq 0,3$ pkt (zmiana istotna klinicznie) [RE-BEAM: OR=3,40 95%CI (2,62; 4,43); RA-BUILD: OR=2,10 95%CI (1,44; 3,06)].

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, niezależnie od statusu uzyskania remisji choroby.

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.

- Odpowiedź na leczenie wg kryteriów DAS28

[Redacted text]

[Redacted text]

- Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR

[Redacted text]

- 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.

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.

- 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 baricytynin, w przeciwieństwie do zmian obserwowanych w grupie kontrolnej, były istotne klinicznie.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

Ocena długookresowej skuteczności

W analizie klinicznej 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 w zakresie punktów końcowych:

- 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).

- Ocena progresji radiologicznej

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

Porównanie pośrednie

BAR vs TOF (badania RA-BEACON oraz ORAL Step)

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania pośredniego BAR z TOF wynosił 12 tygodni. Poniżej przedstawiono wyniki porównania BAR vs TOF dla następujących punktów końcowych:

- 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.
- 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.
- 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.
- Aktywność choroby w skali VAS
Wyniki przeprowadzonej 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 TOF.

BAR vs TCZ (badania RA-BEACON oraz RADIATE)

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania pośredniego BAR z TCZ wynosił 24 tygodnie. Poniżej przedstawiono wyniki porównania BAR vs TCZ dla następujących punktów końcowych:

- 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.
- 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”.
- 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.

- 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.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie BAR vs csDMARDs (badania RA-BEAM oraz RA-BUILD)

W badaniach włączonych do analizy zidentyfikowano wyniki odnoszące się do następujących punktów końcowych:

- Zgony

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

- 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: nieżyt 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.

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. Odnotowano następujące wyniki:

- Zgony

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

- 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.

Porównanie pośrednie

BAR vs TOF (badania RA-BEACON oraz ORAL Step)

Ocenę bezpieczeństwa baricytynibu względem tofacytynibu wnioskodawca przeprowadził dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni dla następujących punktów końcowych:

- 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.

- Zdarzenia niepożądane

W badaniu RA-BEACON zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia stwierdzono u 119 (67,2%) chorych stosujących BAR, natomiast u chorych stosujących TOF w badaniu ORAL Step zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia stwierdzono u 71 (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 nie osiągnęła istotności statystycznej.

BAR vs TCZ (badania RA-BEACON oraz RADIATE)

Ocenę bezpieczeństwa baricytynibu względem tocilizumabu wnioskodawca przeprowadził dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie dla następujących punktów końcowych:

- 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.

- 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.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności bezpieczeństwa BAR w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Fitton 2020

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).

W badaniu Fitton 2020 15 spośród 69 (21,7%) chorych przerwało terapię BAR z powodu braku skuteczności. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki BAR wystąpiły u ok. 6% chorych w badaniu Fitton 2020.

Guidelli 2020

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%.

W badaniu Guidelli 2020 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 nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, nie stwierdzono przypadków ciężkich zakażeń.

Spinelli 2020.

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.

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.

Wśród 59 chorych włączonych do badania, u 23 chorych możliwa była ocena w 48. tygodniu (ogólny wskaźnik pozostawania 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. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BAR na podstawie opracowań wtórnych.

Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone lub spójne z wnioskami analityków uzyskanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Informacje na podstawie ChPL

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 półpaśca (1,4%).

Informacje na podstawie 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)

W odnalezionych dokumentach EMA (z lat 2017-2020) 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 ALAT i AspAT we krwi jest zależny od stosowanej dawki leku oraz zalecono umieszczenie tej informacji w ChPL.

W dokumencie FDA (z 2020 r.) wymieniono, analogiczne do tych zawartych w ChPL oraz dokumentach EMA, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem baricytynibu.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 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) oraz rytuksymabu. Ww. leki wg odnalezionych wytycznych oraz danych NFZ są rekomendowane i stosowane w analizowanym wskazaniu;
- Nie odnaleziono ogólnodostępnych badań dla populacji chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby. Wyniki dla ww. populacji, przedstawione przez wnioskodawcę, pochodzą z danych nieopublikowanych, zatem nie można sprawdzić ich wiarygodności. Ponadto, dostępne w analizie klinicznej wnioskodawcy dane mogą dotyczyć szerszej populacji chorych niż wnioskowana (tj. chorych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs);
- Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo baricytynibu z tofacytynibem i tocilizumabem. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie powoduje, że wyniki należy interpretować z ostrożnością. Nie zidentyfikowano również długoterminowych danych dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z TOF i TCZ;
- 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;
- 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 nieopublikowane) między porównywanymi ramionami może nie być zachowany losowy podział wejściowych charakterystyk.
- Wniosek dotyczy dwóch dawek leku 2 i 4 mg, przy czym nie przedstawiono dowodów, że skuteczność dawki 2 mg będzie taka sama jak dawki 4 mg. W analizie weryfikacyjnej Agencji dodatkowe informacje nt. skuteczności dawki 2 mg przedstawiono na podstawie ChPL oraz EMA EPAR Olumiant. 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).

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

W związku z odnalezieniem badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem (metotreksatem) stosowanym w I linii leczenia w programie lekowym w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Natomiast w związku z brakiem badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami stosowanymi w II i kolejnych linii leczenia w programie lekowym, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań w przedmiotowym zakresie, w związku z powyższym przeprowadzono obliczenia Agencji. Przyjmując za wnioskodawcę, że brak jest 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 (Xeljanz).

Mając na uwadze aktualizację cen za 1 mg TOF na podstawie danych NFZ z 2021 r., 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]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Celem analizy ekonomicznej (AE) jest ocena opłacalności stosowania baricytynibu (BAR, Olumiant), w programie lekowym, 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. Dla porównania z metotreksatem (MTX) oraz adalimumabem (ADA) przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA), natomiast w przypadku porównania z tocilizumabem (TOC) i tofacytynibem (TOF) zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Wyniki analiz przeprowadzonych w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników analizy z perspektywy NFZ, zatem odstąpiono od ich przedstawienia;
- horyzont czasowy: CUA - 45-letni (dożywotni), CMA - 2-letni,
- uwzględnione koszty: CUA - leków; przepisania i podania leków; leczenia działań/zdarzeń niepożądanych (uwzględnione w analizie wrażliwości); leczenia paliatywnego; kwalifikacji chorych do programu lekowego; diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, CMA - leków; przepisania i podania leków.

Z uwagi na fakt, że ADA nie stanowi refundowanej technologii dla pacjentów z umiarkowanym RZS odstąpiono od przedstawienia wyników dla porównania BAR + MTX vs ADA + MTX.

Wyniki CUA - porównanie baricytynibu (Olumiant) w skojarzeniu z metotreksatem z metotreksatem w monoterapii

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

Z perspektywy NFZ oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) wyniósł [redacted] i znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ wynosi [redacted]

Wyniki CMA - porównanie baricytynibu (Olumiant) z tocilizumabem i tofacytynibem

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 wariancie bez RSS o odpowiednio ok. [redacted]. Natomiast w wariancie z RSS okazał się [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]

¹ 155 514 zł/QALY

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

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

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową deterministyczną (CUA, CMA) oraz wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości wyników (CUA).

Wyniki dla CUA

Zgodnie z wynikami analizy największy wpływ na wzrost ICUR dla porównania BAR+MTX z MTX a największy wpływ na spadek ICUR

Wyniki dla CMA

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości dla porównania BAR z TCZ największy wpływ na wzrost kosztu inkrementalnego z perspektywy NFZ zarówno w wariantcie bez RSS jak i z RSS

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

Dla porównania BAR z TOF największy wpływ na wzrost kosztu inkrementalnego z perspektywy NFZ zarówno w wariantcie bez RSS jak i z RSS

Natomiast największy wpływ na spadek kosztu inkrementalnego z perspektywy NFZ zarówno w wariantcie bez RSS jak i z RSS dla porównania BAR z TOF miało

Ograniczenia

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z następującymi aspektami:

- wnioskodawca jako refundowany komparator dla BAR w I linii leczenia pacjentów z umiarkowanym RZS wybrał metotreksat, a w II i kolejnych liniach leczenia tocilizumab i tofacytynib. 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 również 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;

- 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 istotnej statystycznie 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.

- Ponadto wyniki badania RA-BEACON wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa BAR vs TCZ i vs TOF nie uwzględniają wyników dla dawki 2 mg/dobę.

W związku z powyższym wyniki analizy ekonomicznej należy interpretować z ostrożnością.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji dotyczącej wprowadzenia finansowania 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.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Wyniki analiz przeprowadzonych w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników analizy z perspektywy NFZ, zatem odstąpiono od ich przedstawienia,
- horyzont czasowy: 2-letni (od września 2021 roku do sierpnia 2023 roku),
- uwzględnione koszty: leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia); przepisania i podania leków; diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym; leczenia paliatywnego,
- liczebność populacji - [redacted] pacjentów w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku analizy.

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

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy, wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizę scenariuszy, zakładającą zmienność parametrów dotyczących m.in. liczebności populacji docelowej, udziałów w rynku, odsetka chorych stosujących poszczególne terapie i kosztów leczenia.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest [redacted] w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby kwalifikujących 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 eksperta ankietowanego przez AOTMiT (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.

Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianami 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. Agencja dokonała aktualizacji oszacowań wnioskodawcy.

Zgodnie z wynikami odnotowano

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

W opiniach ekspertów klinicznych nie przedstawiono uwag i propozycji zmian do zapisów proponowanego programu lekowego. W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję przedstawiono komentarz, że wprowadzenie leczenia chorych z umiarkowaną aktywnością choroby w ramach proponowanego programu lekowego mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE Pathways – 2019, 2021 (Wielka Brytania),
- European League Against Rheumatism EULAR 2019 (Europa),
- French Rheumatology Society SFR 2018 (Francja),
- American College of Rheumatology ACR 2015/2021 (USA).

Podsumowując, 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 kojarzenie csDMARDs lub dodanie biologicznych DMARDs (bDMARDs; abatacept, rytuksymab, tocilizumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab). Według zaleceń EULAR 2019 i SFR 2018 u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi może być zastosowane leczenie celowane inhibitorami JAK: tofacytynibem i baricytynibem. Wytyczne NICE 2018 (aktualizacja NICE Pathways 2021) 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.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania produktu leczniczego Olumiant w populacji pacjentów dorosłych z ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego RZS, po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs, w tym:

5 pozytywnych

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2019 (Kanada),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2018 (Nowa Zelandia),
- National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2017 (Irlandia),
- Haute Autorité de Santé HAS 2017 (Francja),
- Gemeinsamen Bundesausschusses / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA 2017 / IQWiG 2017 (Niemcy)

oraz 2 pozytywne z ograniczeniami

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2017 (Wielka Brytania),
- Scottish Medicines Consortium SMC 2017 (Szkocja).

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1719.2020.9.RB PLR.4500.1720.2020.9.RB), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków: Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170825; Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 2 mg, 35 szt., kod EAN: 03837000170740, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 63/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Olumiant (baricitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego

zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”.
M06, M08)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Olumiant (baricitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”.
2. Raport nr OT.4231.9.2021 „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)«”; data ukończenia: 20.05.2019 r.