



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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,*

w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do poziomu innego inhibitora JAK - tofacitinibu.

Rada uważa, że powinien być zmieniony punkt 7 wskazań

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, występującą częściej u kobiet w 4. i 5. dekadzie życia. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji. 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.

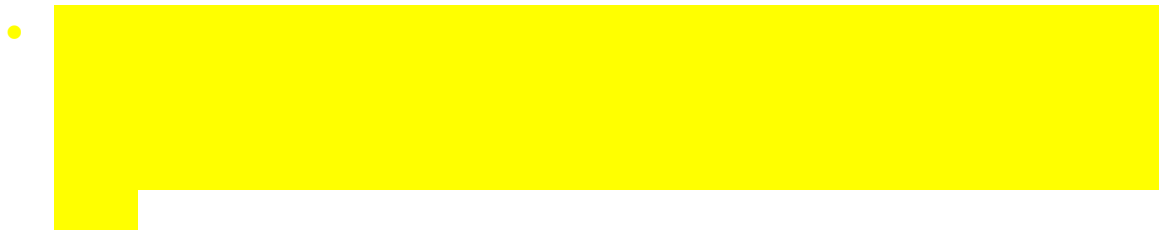
Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.04.2021 r., baricytynib (BAR) - Olumiant 4 mg x 35 tabl. jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego



idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, obejmujący pacjentów z ciężką postacią RZS, w ramach I linii leczenia. Obecny wniosek dotyczy finansowania go także u chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, w ramach I i II linii leczenia. Olumiant był oceniany przez Agencję w 2018 r. w ramach istniejącego programu lekowego (PL) B.33 u chorych z dużą aktywnością RZS oraz innymi postaciami RZS po niepowodzeniu co najmniej 2 leków z grupy csDMARD (conventional synthetic Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs), w pierwszej linii leczenia biologicznego. Lek Olumiant otrzymał w 2018 r 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.

Obecny wniosek poszerzy program lekowy B.33 o:

- Olumiant w dawce 2 mg



Dowody naukowe

Ocenę skuteczności BAR w ramach I linii leczenia w PL (pacjenci z umiarkowanym RZS) wnioskodawca przedstawił na podstawie badań bezpośrednio porównujących BAR + 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 dodania BAR w zakresie większości kluczowych punktów końcowych, m.in.: jakości życia, 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.



Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących BAR w II i dalszych liniach leczenia u pacjentów z umiarkowaną i dużą aktywnością RZS z przyjętymi komparatorami (TOF i TOC). Przedstawił więc porównanie pośrednie, metodą Buchera, z wykorzystaniem wspólnego komparatora (PLC). W ciągu 12-tyg. obserwacji nie wykazano 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 DAS28i SDAI, aktywność choroby w skali VAS oraz kryteriów ACR.

Porównanie pośrednie BAR vs. TOC 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%). Przedstawiono również wyniki 3 publikacji odnoszących się do skuteczności praktycznej oraz 25 przeglądów systematycznych, których wnioski 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 BAR, TOF i TOC. Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie powoduje, że wyniki należy interpretować z ostrożnością. Wątpliwość 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 RYT.

Baricytynib jest dość bezpieczny, także w ciągu 9.5 lat obserwacji, z działaniami niepożądanymi niewiele przekraczającymi występujące po csDMARD i podobnymi do TOC oraz statystycznie istotnie częstszymi niż po TOF.

Problem ekonomiczny

Olumiant jest [redacted] niż csDMART, ale oszacowany ICUR plasował się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Nie przedstawiono dowodów, że skuteczność dawki 2 mg będzie taka sama jak dawki 4 mg. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w 2-letnim horyzoncie czasowym, koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant, z perspektywy NFZ, okazał się [redacted] od kosztu stosowania TOC w wariancie bez RSS [redacted]. W 2. letnim horyzoncie czasowym koszt stosowania produktu leczniczego Olumiant, z perspektywy NFZ, okazał się [redacted] od kosztu stosowania TOF w wariancie z i bez RSS.

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości leku Olumiant nad TOC i TOF w II linii leczenia, zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, wskazujące na konieczność obniżenia ceny przedmiotowego leku.

Wnioskodawca 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.

Populacją uwzględnioną w modelu byli pacjenci z umiarkowaną i ciężką aktywnością choroby, tym samym nie ma osobnych wyników dotyczących opłacalności stosowania leku Olumiant, w dawce 2 lub 4 mg/dobę, wyłącznie w grupie pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby.

Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Olumiant we wnioskowanym wskazaniu, [redacted]

Główne argumenty decyzji

1. Olumiant (baricytynib), dodany do csDMART, jest skuteczniejszy niż same csDMART, w większości istotnych punktów końcowych.
2. W 2018 r Prezes AOTMiT rekomendował włączenie Olumiantu do leczenia RZS o umiarkowanej aktywności, ale w PL tego nie uwzględniono.
3. Lek jest rekomendowany przez międzynarodowe organizacje i towarzystwa naukowe (w tym EULAR) i popierany przez KK ds. reumatologii; jest też refundowany w wielu krajach, w tym o podobnym PKB do Polski.
4. Ponieważ Olumiant ma podobną skuteczność jak tofacytynib, koszty leczenia także powinny być podobne.

5. *Należy rozważyć przeniesienia zarówno tofacytynibu i Olumiantu do refundacji aptecznej i ujęcie ich w jednej grupie limitowej.*

Należy jednak zwrócić uwagę na:

1. *Wykluczenie grupy inhibitorów TNF-alfa oraz rytuksymabu w II i dalszej linii leczenia stoi w sprzeczności z zapisami PL oraz praktyką kliniczną.*
2. *Aktywność Olumiantu tylko w podgrupie o umiarkowanej postaci RZS wykazano w nieopublikowanych pracach, dostarczonych przez wnioskodawcę.*
3. *W ocenie skuteczności BAR w II i dalszych liniach leczenia, wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących lek z przyjętymi komparatorami (tofacytynibem i tocilizumabem), a porównanie pośrednie przez placebo należy traktować z dużą ostrożnością.*
4. *Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku ≥ 75 lat oraz 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, aczkolwiek wg. danych dotyczących przedłużonej obserwacji badań RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON, remisja utrzymywała się u 78% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu dawkę 4 mg, w porównaniu do 59% otrzymujących 2 mg.*
5. *Głównym ograniczeniem analizy jest*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).