



**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.7.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Olumiant (baricytynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Karolkowa 30, 01-207 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

MACIEJ NOWICKI

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

PRACOWNIK ELI LILLY

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

18/05/2018

Maciej Nowicki
Corporate Affairs Director
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

⁵ niepotrzebne skreślić

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.1.2.3, str.15	<p>“są małe doświadczenia ze stosowaniem baricytynibu po skuteczności 1 lub więcej bLMPCh (...)”</p> <p>Badanie RA-BEACON to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą kontrolowane placebo, w którym badano wpływ baricytynibu na objawy, remisję kliniczną, sprawność fizyczną oraz dodatkowe pomiary jakości życia pacjentów. Do badania włączono pacjentów z aktywnym RZS i nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na 1 lub więcej bLMPCh, przyjmujących stabilną dawkę kLMPCh.</p> <p>Do badania RA-BEACON włączono 527 pacjentów, zrandomizowanych do 3 grup – przyjmujących baricytynib w dawce 4mg, 2mg lub placebo. Pacjenci mieli długi czas trwania choroby (mediana 10,7 lat od diagnozy RZS) oraz wysoką aktywność choroby (mediana DAS-28 CRP 5,9). Ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniu otrzymało uprzednio 2 lub więcej bLMPCh, 25% więcej niż 3 bLMPCh i ponad 40% 1 lub więcej bLMPCh inny niż inhibitory TNF. Badanie osiągnęło swój cel pierwszorzędowy – odpowiedź ACR20 była znacząco wyższa dla baricytynibu w dawce 4mg w porównaniu do placebo w 12 tygodniu ($p \leq 0.001$, 55% w grupie Bari 4mg vs 27% placebo). Podobnie jeśli chodzi o odpowiedź ACR50 ($p \leq 0.001$) i ACR70 ($p = 0.002$) dla baricytynibu w porównaniu do placebo. Oceniano także remisję i niską aktywność choroby mierzoną wg SDAI (remisja ≤ 3.3, niska aktywność choroby ≤ 11), w 12 tygodniu pacjenci leczeni baricytynibem częściej uzyskiwali niską aktywność choroby w porównaniu do placebo ($p \leq 0.001$). Natomiast w 14 tygodniu pacjenci leczeni baricytynibem w dawce 4 mg/dobę częściej osiągnęli remisję w porównaniu do placebo i utrzymywali ją do końca badania. W 12 tygodniu stwierdzono także istotną statystycznie poprawę wg DAS-28 u chorych leczonych baricytynibem w porównaniu do placebo ($p \leq 0.001$ dla 2mg i 4mg baricytynibu), która utrzymywała się do końca trwania badania. Podobne obserwacje dotyczyły innych punktów końcowych (zmiana od punktu wyjściowego w SDAI, CDAI, DAS28-OB).</p> <p>W analizie post-hoc badania RA-BEACON nie stwierdzono wpływu wieku chorego, wagi, czasu trwania choroby, seropozytywności, stosowania glikokortykosteroidów czy bLMPCh (zarówno ilości uprzednio stosowanych preparatów, jak i poszczególnych klas leków) na skuteczność leczenia baricytynibem.</p> <p>Jednocześnie na podstawie danych z badania RA-BEAM i RA-BEYOND można wyciągnąć wnioski na temat zamiany leczenia z inhibitora TNF na baricytynib. RA_BEAM to to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą kontrolowane placebo, gdzie porównywano chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na 1 lub więcej kLMPCh otrzymujących placebo (MTX), baricytynib 4mg/d oraz adalimumab 40 mg/14 dni. 1305 chorych</p>

	<p>zrandomizowano w stosunku 3:3:2 do grup placebo, BAR 4 mg/d lub ADA 40 mg/14 dni. W 16 tygodniu lub w trakcie kolejnych wizyt w przypadku braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak redukcji o $\geq 20\%$ ilości bolesnych i obrzękniętych stawów stosowano leczenie ratunkowe – baricytynib 4mg/d. W 52 tygodniu po zakończeniu badania pacjenci mieli możliwość uczestnictwa w fazie przedłużonej badania, gdzie wszyscy otrzymywali baricytynib 4mg/d, zaś dane co do randomizacji pozostawały zaślepione. Nie stosowano okresu wypłukania dla pacjentów otrzymujących uprzednio adalimumab.</p> <p>W sumie 51 pacjentów było poddanych leczeniu ratunkowemu baricytynibem 4mg/d z grupy leczonej adalimumabem w badaniu RA-BEAM; spośród nich w 52 tygodniu odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 uzyskało odpowiednio 67%, 49% i 24%. Z kolei u pacjentów, którzy ukończyli badanie RA-BEAM ,381/394 (97%) w grupie przyjmującej baricytynib i 238/241 (99%) w grupie przyjmującej adalimumab przystąpiło do fazy przedłużonej (RA-BEYOND). U pacjentów, u których zmieniono leczenie z adalimumabu na baricytynib, stwierdzono poprawę w zakresie aktywności choroby w ciągu 12 tygodni po zmianie leczenia w fazie przedłużonej badania, bez dowodów na jej pogorszenie. Ilość zdarzeń niepożądanych, w tym poważnych infekcji, była podobna dla wszystkich chorych.</p> <p>Baricytynib wykazał skuteczną i trwałą odpowiedź u chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na 1 lub więcej bLMPCh. Zmiana leczenia z adalimumabu na baricytynib bez okresu wypłukania była związana z poprawą kontroli aktywności choroby w ciągu 12 tygodni, bez sygnałów na pogorszenie oraz bez wzrostu ilości działań niepożądanych.</p> <p>Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE et al. Rheumatology (Oxford). 2018 May 1;57(5):900-908.</p> <p>Efficacy and Safety of Switching from Adalimumab to Baricitinib: Phase 3 Data in Patients with Rheumatoid Arthritis. Peter C. Taylor, Edward Keystone, Robert Ortmann et al. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, ABSTRACT NUMBER: 1591, Sep 28, 2016</p>
<p>4.1.3.2 Str. 27</p>	<p>„(...)istnieje niepewność, na jakim poziomie utrzymuje się skuteczność w perspektywie czasu stosowania BAR.”</p> <p>Badanie RA-BEYOND to trwające wieloośrodkowe, badanie przedłużone III fazy 3 zaprojektowane celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia baricytynibem po ukończeniu dotychczasowych badań II i III fazy. Pacjenci włączeni do badania kontynuowali leczenie tą samą dawką baricytynibu lub terapia była zmieniona na baricytynib w dawce 4mg po zakończeniu badań, w których brali udział. Po 96 tygodniach badania stwierdzono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 55 do 85% pacjentów utrzymało niską aktywność choroby mierzoną DAS-28-OB. (DAS28-OB ≤ 3.2)

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 64 do 83% pacjentów utrzymało niską aktywność choroby mierzoną DAS-28-CRP (DAS28-hsCRP \leq3.2) ➤ 67 do 83% pacjentów utrzymało niską aktywność choroby mierzoną SDAI (SDAI \leq11) ➤ 57 do 88% pacjentów utrzymało poprawę wskaźnika HAQ-DI mierzoną jako minimalną istotną zmianę \geq0.22 <p>W trakcie badania RA-BEYOND odsetek pacjentów osiągających niską aktywność choroby był wyższy lub zbliżony do wartości, jakie odnotowano przy włączeniu do fazy przedłużonej w porównaniu do 12 i 24 tygodnia pierwotnego badania.</p> <p>Smolen JS, Li Z, Klar R, et al. Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with baricitinib [abstract]. Ann Rheum Dis. 2017.</p> <p>Smolen JS, Li Z, Klar R, et al. Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with baricitinib. Presented as an oral presentation at: European League Against Rheumatism (EULAR) Annual meeting; June 14-17, 2017b. Madrid, Spain.</p>
<p>4.1.3.2 Str. 27</p>	<p>„Brak danych długoterminowych oceniających bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii.”</p> <p>Długoterminowe badania bezpieczeństwa leczenia baricytynibem były oceniane w populacji zwanej „All-Bari-RA”, do której zaliczono pacjentów z aktywnym RZS leczonych jakąkolwiek dawką baricytynibu w 8 randomizowanych badaniach klinicznych (4 II fazy, 3 II fazy, 1 I fazy) oraz badaniu przedłużonym RA-BEYOND (dane na 1.09.2016). Analizie poddano 3492 pacjentów otrzymujących baricytynib, co stanowiło 6637 pacjentolat narażenia, maksymalny czas ekspozycji wynosił 5.5 roku. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą stosującą baricytynib w dawce 4mg/d, a placebo w zdarzeniach niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania leku, śmierci pacjentów, nowotworów, poważnych infekcji lub zdarzeń sercowo-naczyniowych. Znacznie częściej w grupie przyjmującej baricytynib 4mg/d występowała reaktywacja wirusa Herpes zoster w porównaniu do placebo (IR 1.0 vs 4.3; PBO, 4mg, odpowiednio). Mniej niż 1% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.</p> <p>Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label, longterm extension study in patients with rheumatoid arthritis. Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE et al. J Rheumatol. 2018 Jan;45(1):14-21. doi: 10.3899/jrheum.161161. Epub 2017 Aug 15.</p> <p>Safety Profile of Baricitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis up to 5.5 Years: An Updated Integrated Safety Analysis. Mark C. Genovese, Josef S. Smolen, Tsutomu Takeuchi et al. ABSTRACT NUMBER: 511 Meeting: 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. Sep.18, 2017</p>

8. Str. 59	<p>Wytyczne EULAR</p> <p>W świetle aktualnych wytycznych leczenia RZS wg EULAR 2016 u chorych, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego stosując kLMPCh, o ile istnieją niekorzystne cechy prognostyczne należy rozważyć zastosowanie bLMPCh lub csLMPCh. Doświadczenie reumatologów jest większe dla bLMPCh, stąd zapisano, że są one preferowane („slight preference”). Jednak należy zwrócić uwagę, że w stosunku do rekomendacji EULAR z 2013 roku miejsce csLMPCh w algorytmie zmieniło się - uprzednio leki te zalecano po nieskuteczności bLMPCh. Aktualnie mamy coraz więcej danych długoterminowych dotyczących bezpieczeństwa terapii. Jednocześnie baricytynib wykazał większą skuteczność niż inhibitor TNF, co wraz z nowym mechanizmem działania leku, istotnym wpływem na domeny dotyczące jakości życia (sprawność, zmęczenie, ból, sztywność poranna) oraz innym sposobem podawania (lek doustny) daje możliwość pacjentom i lekarzom wybrania optymalnej terapii umożliwiającej pozostanie aktywnym zawodowo.</p> <p>EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977.</p>
---------------	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.