



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BARICITINIB

INDICAȚIE:

**OLUMIANT ESTE INDICAT ÎN TRATAMENTUL POLIARTRITEI REUMATOIDE ACTIVE
MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ LA PACIENȚI ADULȚI CARE NU AU RĂSPUNS
ADECVAT SAU AU PREZENTAT INTOLERANȚĂ LA UNUL SAU MAI MULTE
MEDICAMENTE ANTI-REUMATICE MODIFICATOARE DE BOALĂ.
OLUMIANT POATE FI ADMINISTRAT CA MONOTERAPIE SAU ÎN ASOCIERE CU
METOTREXAT**

Data depunerii dosarului

20.07.2017

Număr dosar

28694

PUNCTAJ: 95



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BARICITINIB

1.2. DC: OLUMIANT 4 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L04AA37

1.4. Data eliberării APP: 13.02.2017

1.5. Deținătorul de APP: ELI LILLY NEDERLAND B.V.- OLANDA

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	4 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PE/PCTFE/Alu x 35 comprimate filmate

1.8. Preț (lei) conform avizului Ministerului Sănătății nr. 28653/40091/25.09.2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5,826.05 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	166.46 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Olumiant [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Olumiant este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală. Olumiant poate fi administrat ca monoterapie sau în asociere cu metotrexat.	4 mg olumiant/zi 2 mg olumiant/zi în următoarele situații: • pacienții cu vârste de ≥ 75 ani, • istoric de infecții cronice sau recurente, • după controlul susținut al activității bolii, obținut după administrarea a 4 mg/zi dacă pacienții sunt eligibili pentru reducerea dozei	Tratament cronic

Tratamentul nu ar trebui prescris pacienților cu:

- număr absolut de limfocite (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ celule/L,
- număr absolut de neutrofile (ANC) $< 1 \times 10^9$ celule/L,
- valoare a hemoglobinei < 8 g/dL.

Insuficiența renală

- doza recomandată este 2 mg/zi pentru pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 60 mL/minut,
- olumiant nu este recomandat în cazul pacienților cu clearance-ul creatininei < 30 mL/minut.

Insuficiența hepatică

- insuficiență hepatică ușoară sau moderată- nu este necesară ajustarea dozei,
- insuficiență hepatică severă- olumiant nu este recomandat.

Administrarea concomitentă cu inhibitori OAT3

- doza recomandată este de 2 mg/pe zi pentru pacienții care se află sub tratament cu inhibitori ai transportorilor anionici organici 3 (OAT3) cu puternic potențial de inhibare, cum ar fi probenecidul

Vârstnici

- doza inițială de 2 mg este recomandată pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (experiența clinică este foarte limitată).

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea medicamentului Olumiant administrat copiilor cu vârste între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Medicamentul Baricitinib a fost evaluat tehnic de autoritățile franceze în 21 iunie 2017 și a primit recomandare favorabilă în vederea includerii pe lista medicamentelor rambursabile utilizate în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate și pentru utilizare în spitale. Comisia de Transparență a concluzionat că Olumiant prezintă un beneficiu terapeutic **important** în *tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienții adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la una sau mai multe terapii de fond (DMARD). OLUMIANT poate fi administrat în asociere cu metotrexat sau ca monoterapie doar în caz de intoleranță la MTX sau atunci când continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.*

Comisia de Transparență a considerat că medicamentul Olumiant nu produce creșterea beneficiului terapeutic în poliartrita reumatoidă activă, forma moderată până la severă, la pacienții adulți care răspund inadecvat sau prezintă intoleranță la una sau mai multe terapii de fond, având în vedere informațiile colectate cu privire la:

- superioritatea demonstrată a medicamentului baricitinib în asociere cu metotrexat comparativ cu adalimumab în asociere cu MTX ca terapie de linia a doua, după eșecul terapiei cu MTX,
- lipsa unui studiu de comparare cu alternativele disponibile pentru terapia de linia a treia (în special tocilizumab, abatacept, rituximab),
- toleranța pe termen lung, riscurile de infecție, riscurile potențiale cardiovasculare și carcinogene.

Olumiant poate fi administrat după eșecul uneia sau mai multor terapii de fond, ca tratament de linia a doua intenție (după eșecul terapiilor clasice de tipul metotrexat), de linia a treia (eșecul unei terapii biologice) sau o linie superioară celor anterioare (după eșecul mai multor terapii de fond clasice și/sau biologice).

Necesitatea medicală

Obiectivul tratamentului poliartritei reumatoide (PR) este de a induce și menține remisiunea clinică, de a limita progresia degradării articulare și apariția handicapului. Conform recomandărilor Societății Franceze de Reumatologie (SFR) din 2014, managementul terapiei cuprinde prescrierea timpurie a unei terapii de fond pentru inducerea remisiunii clinice și biologice. Până la confirmarea eficacității terapiei de fond, se recomandă utilizarea unei corticoterapii cu doză cumulată mică, timp de maximum 6 luni. Corticoterapia trebuie redusă cât mai repede.

Urmărirea atentă și adaptările terapeutice frecvente (la interval de 1 până la 3 luni) sunt necesare atâta timp cât obiectivul nu este îndeplinit, respectiv nu se ajunge la un control al bolii, cu o strategie terapeutică dinamică și un obiectiv clar definit („*Treat to Target*”). Ajustarea tratamentului este necesară în lipsa unei îmbunătățiri în următoarele 3 luni de la inițierea tratamentului sau dacă obiectivul terapeutic nu a fost îndeplinit după 6 luni.

În terapia de primă linie, metotrexat este tratamentul de fond clasic de referință în poliartrita reumatoidă. Doză inițială recomandată este 10 - 15 mg/săptămână cu administrare orală, care va fi crescută rapid (la interval de 1 până la 4 săptămâni), până se ajunge la o doză optimizată de aproximativ 0,3 mg/kg/săptămână (respectiv între 15 și 25 mg/săptămână, în funcție de contextul clinic și de toleranța la tratament).



În cazul în care există contraindicații sau intoleranță la MTX, se pot prescrie leflunomidă sau sulfasalazină, deoarece și-au demonstrat eficacitatea simptomatică și structurală.

Comisia de Transparență a estimat pentru terapia de a doua linie și superioară, la pacienții care nu au prezentat răspuns suficient sau care au intoleranță la metotrexat, în lipsa factorilor de prognostic rezervat, se poate propune o combinație formată din 3 terapii de fond (metotrexat/sulfasalazină/hidroxiclorochină) sau chiar o alternare cu o altă terapie de fond sintetică (leflunomidă, sulfasalazină). Se precizează că a fost demonstrată lipsa inferiorității triplei terapii cu MTX, sulfasalazină și hidroxiclorochină comparativ cu terapia biologică de inhibare a TNF (etanercept) în asociere cu MTX pe termen scurt (48 de săptămâni).

În situația eșecului terapeutic (sau al unei contraindicații), se recomandă o terapie biologică cu inhibitori TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), un antagonist al receptorilor de interleukină 6 (tocilizumab), un modulator al costimulării limfocitelor T (abatacept) și rituximab doar în anumite situații.

În prezența factorilor de prognostic rezervat, se poate propune adăugarea unui medicament biologic, administrat în asociere cu MTX. Cu toate acestea, dacă este necesară administrarea unui medicament biologic în monoterapie, se preferă tocilizumab, ținând seama de superioritatea demonstrată a acestuia în monoterapie comparativ cu metotrexat în monoterapie.

În cazul eșecului primului medicament biologic, trecerea la alt medicament biologic se justifică dacă activitatea bolii impune acest lucru. Astfel, pacienților cu eșec la primul inhibitor TNF li se poate administra un al doilea inhibitor TNF sau un medicament biologic cu mod de acțiune diferit.

În prezent, nu este posibilă stabilirea unei ierarhii a medicamentelor biologice din punct de vedere al datelor de eficacitate și/sau de toleranță, din cauza lipsei factorilor predictivi de răspuns ce permit orientarea deciziei clinicianului. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, în conformitate cu recomandările Societății Franceze de Reumatologie, practica cea mai frecventă în prezent este inițierea tratamentului cu un inhibitor TNF, ținând seama de experiența clinică de 15 ani și de excelența eficacitate structurală a acestei clase terapeutice.

Deși în prezent există un arsenal terapeutic care cuprinde numeroase medicamente cu diferite mecanisme de acțiune, necesitatea terapeutică în PR este doar parțial acoperită, din cauza unor fenomene precum evadare, răspuns insuficient, contraindicații și intoleranță la tratamentele disponibile, precum și în vederea optimizării terapiilor de fond disponibile, administrate pe cale injectabilă s.c. sau i.v.

Medicamente comparator relevante pentru Olumiant în tratamentul poliartritei reumatoide

Medicamentele comparator, relevante din punct de vedere clinic pentru Baricitinib, care pot fi propuse în același stadiu al strategiei ca Olumiant, pentru: „pacienți adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la una sau mai multe terapii de fond” sunt următoarele:

- adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel) și medicamentul biosimilar (Benepali), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), patru inhibitori TNF administrați pe cale s.c.;
- infliximab (Remicade), inhibitor TNF cu administrare i.v. și medicamentele biosimilare (Flixabi, Inflectra și Remsima),
- tocilizumab (Roactemra), anticorp IL-6 administrat pe cale i.v. și s.c.;
- abatacept (Orencia), inhibitor al costimulării limfocitelor T utilizat i.v și s.c.;
- anakinra (Kineret), anticorp IL-1 administrat s.c., care prezintă beneficiu terapeutic insuficient.



Dintre acestea, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol și tocilizumab sunt disponibili și ca monoterapie.

Asocierea triplă a terapiilor de fond clasice care conțin metotrexat, sulfasazină și hidroxiclorochină poate fi considerată un comparator relevant din punct de vedere clinic în acest stadiu al strategiei (a doua linie, eșec la tratamentul cu metotrexat).

Medicamentele indicate în tratamentul poliartritei reumatoide recomandate pacienților care nu au răspuns adecvat după administrarea a cel puțin unui inhibitor TNF sunt- tocilizumab, abatacept sau un anticorp monoclonal care inhibă limfocitele B – rituximab (Mabthera) sau medicamentul biosimilar (Truxima).

Informații privind eficacitatea medicamentului Baricitinib în poliartrita reumatoidă

Evaluarea eficacității baricitinib în doze de 4 mg și 2 mg/zi în poliartrita reumatoidă se bazează pe rezultatele obținute în 4 studii de fază III realizate pe pacienți adulți cu PR activă, moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor ACR/EULAR 2010. Studiile au fost controlate prin folosirea unui placebo și/sau a unui comparator activ (adalimumab-HUMIRA) și randomizate dublu orb.

3 dintre aceste studii au evaluat eficacitatea și toleranța baricitinibului conform indicației aprobate:

- 2 studii au evaluat eficacitatea și toleranța baricitinib administrat ca terapia de a doua linie, la pacienții cu eșec la terapia de fond clasică (csDMARD) și naivi la terapia de fond biologică:
 - o studiul RA-BEAM - durata de 52 de săptămâni, realizat după eșecul tratamentului cu metotrexat – s-a comparat baricitinib 4 mg/zi cu un placebo și cu adalimumab s.c. 40 mg/2 săptămâni,
 - o studiul RA-BUILD - durata de 24 de săptămâni - a comparat baricitinib (2 doze de 2 și de 4 mg/zi) cu placebo.
- studiul RA-BEACON a evaluat baricitinib (2 și 4 mg/zi) comparativ cu placebo în terapia de a 3-a linie, respectiv la pacienții cu răspuns inadecvat sau intoleranță la cel puțin un inhibitor TNF.

În aceste 3 studii, majoritatea pacienților au primit concomitent un csDMARD (MTX sau un alt CsDMARD).

În studiul clinic RA-BEGIN, cu durata de 52 de săptămâni, baricitinib în monoterapie și în asociere cu MTX a fost comparat cu MTX. Acest studiu nu a fost utilizat pentru evaluarea eficacității medicamentului baricitinib, întrucât populația inclusă care era naivă la terapia de fond nu corespunde celei incluse în indicația aprobată în APP. Studiul este descris în raportul HAS deoarece a permis validarea administrării baricitinib ca monoterapie.

Toți pacienții care au finalizat aceste studii (RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON și RA-BEGIN) precum și pacienții dintr-un studiu de fază II (JADA) au fost eligibili pentru a participa la un studiu de extensie cu durata de până la 4 ani de tratament (studiul RA-BEYOND). În acest studiu aflat în derulare, la momentul redactării raportului, au fost incluși 2 539 de pacienți în 10 august 2015. Rezultatele acestui studiu în materie de eficacitate nu au fost furnizate de către producător, însă datele de toleranță au fost incluse în analiza toleranței.

Conform informațiilor transmise de către producător „raportul privind studiul de extensie nu va fi disponibil înainte de 2020-2022, însă se așteaptă rezultate intermediare care vor fi adresate Comisiei”.



Rezultatele obținute din studiile clinice în care s-a administrat Baricitinib
Studiul RA-BEGIN

– Baricitinib ca tratament de primă linie pentru pacienți naivi la DMARD -
(utilizare în afara indicațiilor incluse în APP)

Deși nu a fost autorizată utilizarea Baricitinib în prima linie de tratament (pacienți naivi la orice DMARD), rezultatele studiului sunt prezentate deoarece reflectă recomandarea medicamentului Olumiant ca monoterapie.

Repartizarea pacienților

- ✓ 80% dintre pacienții randomizați au fost tratați și au parcurs toate cele 52 de săptămâni ale studiului;
- ✓ s-au înregistrat 23 de întreruperi ale tratamentului în grupul baricitinib în monoterapie, 42 în grupul baricitinib+MTX și 49 în grupul metotrexat;
- ✓ principalul motiv de întrerupere a tratamentului a fost apariția reacțiilor adverse (RA): 10 în cazul administrării baricitinib în monoterapie, 24 în cazul administrării baricitinib+MTX și 8 în cazul administrării metotrexat în monoterapie;
- ✓ al doilea motiv de întrerupere, ca frecvență, a fost lipsa eficacității: 2 întreruperi în grupul baricitinib în monoterapie, 2 întreruperi în grupul baricitinib+MTX și 13 întreruperi în grupul metotrexat în monoterapie.

Caracteristicile pacienților incluși

- vârsta medie 50 de ani,
- durata mediană a progresiei de la diagnosticarea PR care a avut loc în urmă cu 0,2 ani, respectiv 2,4 luni,
- > 91% dintre pacienți au fost naivi la orice terapie de fond, iar unui procent de 8% i s-a administrat un tratament cu MTX în doze limitate (sub 3 săptămâni),
- stadiu activ al bolii,
- 65% manifestau cel puțin o eroziune articulară în momentul includerii,
- doza medie a MTX a fost 17,7 mg/săptămână,
- doza maximă a fost 20 mg MTX/săptămână nefiind ajustată la pacienții care nu au răspuns la tratament.

Rezultate:

- în săptămâna 24, a fost demonstrată non-inferioritatea monoterapiei cu baricitinib 4 mg în comparație cu MTX (în monoterapie) în ceea ce privește rata de răspuns ACR 20 în săptămâna 24 (obiectivul principal al studiului),
 - au răspuns 77% dintre pacienții tratați cu baricitinib în monoterapie comparativ cu 62% din grupul metotrexat (o diferență absolută de 14,8 [5,5 ; 24,1], $p \leq 0,001$) conform analizei mITT (analiza modificată populației aflată în intenție de tratament), limita inferioară a intervalului de încredere la 95% a fost superioară limitei predefinite de -12%; rezultatul a fost confirmat prin analiza PP (per protocol), unde diferența a fost de 11,1% , iar CI 95% [1,5 -20,7],
 - cu toate că analiza *per protocole* ar fi trebuit să fie realizată înainte de analiza ITT, fiind vorba despre un studiu privind non-inferioritatea, rezultatele celor două analize au fost concordante;
-



Tabelul nr. I - Rezultatele obținute pentru criteriile evaluare ierarhizate în S24 și a datelor în S52
(populația în mITT) – studiul RA-BEGIN

	MTX N = 210	baricitinib 4 mg N = 159	baricitinib 4 mg +MTX N = 215
Criteriul de evaluare principal	61,9%	76,7%	78,1%
ACR20 în S24 %			
Diferența comparativ cu MTX		14,8 [5,5, 24,1]**	16,2 [7,7, 24,8]***
Criterii secundare de evaluare, în ordine ierarhică			
Variația DAS 28-hsCRP între momentul includerii și S24 (mBOCF)	-2,06 [-2,26 ; -1,86]	-2,75 [-2,97 ; -2,52]	-2,84 [-3,03 ; -2,64]
LSM, ÎÎ 95%			
Diferența comparativ cu MTX		-0,69 [-0,98 ; -0,40] ***	-0,78 [-1,05 ; -0,51] ***
Variația HAQ-DI în S24 (mBOCF)	-0,72 [-0,80 ; -0,63]	-1 [-1,10 ; -0,91]	-0,95 [-1,03 ; -0,87]
LSM (ÎÎ 95%)			
Diferența comparativ cu MTX		-0,29 [-0,41 ; -0,16] ***	-0,23 [-0,35 ; -0,12] ***
Variația mTSS în S24 (metoda de interpolare lineară)	0,61 [0,40 ; 0,82]	0,39 [0,16 ; 0,63]	0,29 [0,09 ; 0,49]
LSM (ÎÎ 95%)			
Diferența comparativ cu MTX		-0,22 [-0,52 ; 0,08]	-0,32 [-0,60 ; -0,04] ***
Procentul de răspuns SDAI remisiune (≤ 3,3) în S 24 (NRI) n (%)	22 (10,5)	35 (22)	49 (22,8)
Diferența comparativ cu MTX		11,5 [3,9 ; 19,2] ***	12,3 [5,3 ; 19,3] ***
Rezultate la 52 de săptămâni			
Procentul de răspuns ACR 20	56%	73%***	73%***
Procentul pacienților în remisiune cu DAS 28-hsCRP ≤ 3,2	38%	57%***	62%***
Procentul pacienților în remisiune cu SDAI remisiune ≤ 3,3	13%	25%**	30%***
Diferența minimă semnificativă clinic HAQ-DI (reducerea scorului ≥ 0,30)	53%	65%*	67%**
Variația mTSS începând cu momentul includerii	1,02	0,80	0,40**

mITT : analiză în intenție de tratament modificată; mTSS: scorul sharp total modificat, LSM: media celor mai mici pătrate, SE: eroarea standard, mLOCF (ultima observație modificată raportată); BOCF: observația inițială raportată (mBOCF corespunde unei versiuni modificate a metodei de raportare a valorii observate în momentul includerii în cazul unei valori lipsă), DAS28 = Scorul Activității Afecțiunii 28 joints; hsCRP = proteina C înalt sensibilă; LSMD = diferența mediei celor mai mici pătrate; NRI: non responders imputation (valorile lipsă au fost imputate ca fără răspuns) *** p≤ 0,001, ** p≤ 0,01, * p≤ 0,05

- în acest studiu a fost demonstrată și superioritatea baricitinibului administrat în monoterapie vs. metotrexat în monoterapie (analiza superiorității prevăzute *a priori*);
- superioritatea baricitinib în monoterapie comparativ cu MTX a fost evidențiată pe baza criteriilor secundare de evaluare DAS 28 și HAQ-DI, determinate în baza unei analize ierarhice;
- eficacitatea în ceea ce privește încetinirea progresiei stabilită prin determinări radiografice (un alt



criteriu secundar de evaluare ierarhizat) nu a fost demonstrată; prin urmare, având în vedere întreruperea secvenței ierarhice, ca urmare a acestui rezultat nesemnificativ obținut în grupul cu monoterapie, rezultatele obținute în baza criteriilor următoare pentru grupul cu monoterapie, precum și rezultatele referitoare la administrarea în asociere cu MTX sunt prezentate doar orientativ și nu pot fi luate în considerare în evaluarea eficacității;

- s-a precizat că studiul nu a fost conceput din punct de vedere metodologic pentru a compara cele două scheme de administrare (administrarea în monoterapie în comparație cu administrarea în asociere cu MTX).

Studiul RA-BEAM - pacienți care un înregistrat eșec la metotrexat

Repartizarea pacienților

- 85,8% dintre pacienții randomizați și tratați au parcurs toate cele 52 de săptămâni ale studiului,
- s-au înregistrat 60 de întreruperi ale tratamentului în grupul baricitinib, 44 în grupul adalimumab și 81 în grupul placebo,
- cauza principală de întrerupere a tratamentului a fost apariția RA: 38 în grupul tratat cu baricitinib, 15 în grupul tratat cu adalimumab și 33 în grupul cărui i s-a administrat placebo.

Caracteristicile pacienților incluși

- caracteristicile demografice și medicale ale pacienților au fost similare între grupuri,
- vârsta medie a fost de 53 de ani, iar intervalul mediu de la diagnosticarea PR de 8,7 ani,
- pacienții prezentau în medie cel puțin 3 eroziuni osoase (76% dintre pacienți),
- peste 99% dintre pacienți se aflau sub tratament cu MTX în momentul includerii iar 83% urmau tratament cu MTX în monoterapie,
- peste 99% dintre pacienți au urmat cel puțin o terapie de fond clasică (csDMARD), iar 22,4% dintre aceștia, tratament cu cel puțin 3 csDMARD.

Rezultate

- în săptămâna 12, răspunsul ACR 20 (criteriul de evaluare principal) în grupul baricitinib în asociere cu MTX a fost superior celui din grupul placebo + MTX: proporția pacienților care au răspuns a fost de 69,6% comparativ cu 40,2% (diferență absolută de 29,4%, $p \leq 0,001$),
- a fost demonstrată superioritatea medicamentului baricitinib față de placebo în baza criteriilor secundare de evaluare relevante, analizate în mod ierarhic,
- a fost evidențiată o reducere semnificativă statistic a progresiei determinate radiografic în S24 comparativ cu placebo,
- non-inferioritatea baricitinib comparativ cu adalimumab în S12 cu o marjă de -12% (obiectivul secundar al studiului) a fost analizată în ITT modificată, apoi în PP, deși, fiind vorba despre un studiu de non-inferioritate, analiza ar fi trebuit efectuată invers,
- rezultatele analizei mITT au demonstrat o rată de răspuns ACR 20 de 69,6% în grupul baricitinib + MTX și de 61,2% în grupul adalimumab + MTX : diferență de 8,4, ÎI 95% [1,7% ;15,1%], $p = 0,014$,
- rezultatele analizei PP au evidențiat o diferență de 8,5 [1,6 ; 15,3], $p = 0,015$,
- întrucât limita inferioară a intervalului de încredere la 95% din această diferență a fost superioară marjei predefinite de -12%, a fost demonstrată non-inferioritatea baricitinib față de adalimumab,
- deoarece limita inferioară a intervalului de încredere la 95% din această diferență era superioară 0%



Tabelul nr. II - Caracteristicile pacienților în momentul includerii (populația mITT), studiul RA-BEAM

	Placebo N = 488	Adalimumab N = 330	Baricitinib 4 mg N = 487	Total N = 1 305
Vârsta medie în ani (deviație standard)	53,4 (11,8)	52,9 (12,3)	53,5 (12,2)	53,3 (12,1)
Sexul feminin (n, %)	382 (78,3)	251 (76,1)	375 (77,0)	1 008 (77,2)
Intervalul mediu de la diagnosticarea PR, în ani (deviație standard)	8,9 (8,0)	8,3 (7,9)	8,7 (8,6)	8,7 (8,2)
Numărul mediu al articulațiilor dureroase din 68 de articulații analizate (deviație standard)	23,3 (13,5)	23,4 (13,7)	23,4 (13,0)	23,4 (13,3)
Numărul mediu al articulațiilor tumefiate din 66 de articulații analizate (deviație standard)	15,5 (9,4)	15,4 (9,1)	15,0 (8,2)	15,3 (8,9)
Factor reumatoid pozitiv (n, %)	451 (92,4)	301 (91,2)	439 (90,1)	1 191 (91,3)
ACPA (anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat) pozitiv ≥ 10 U/ml (n, %)	424 (86,9)	295 (89,4)	427 (87,7)	1 146 (87,8)
Scorul mediu Sharp, modificat de van der Heijde (mTSS) (deviația standard)	45,05 (50,24)	44,36 (50,93)	42,46 (50,11)	43,89 (50,34)
Scorul de eroziune mediu (deviația standard)	26,84 (28,60)	26,36 (28,68)	25,14 (28,26)	26,07 (28,48)
Scorul de îngustare a spațiului articular	18,21 (23,27)	18,01 (23,75)	17,32 (23,15)	17,82 (23,33)
1 până la 2 eroziuni (n, %)	114 (23,5)	82 (25,1)	115 (23,7)	311 (24,0)
3 sau peste (n, %)	371 (76,5)	245 (74,9)	371 (76,3)	987 (76,0)
Evaluarea medie globală a activității bolii de către medic (0-100 mm) (deviație standard)	64,2 (17,1)	65,3 (16,6)	65,7 (16,9)	65,0 (16,9)
Evaluarea medie globală a activității bolii de către pacient (0-100 mm) (deviație standard)	60,9 (22,7)	63,7 (21,2)	63,1 (21,2)	62,4 (21,8)
SDAI mediu (deviație standard)	39,54 (13,34)	40,12 (13,37)	40,30 (12,66)	-
CDAI mediu (deviație standard)	37,59 (12,84)	37,95 (12,95)	38,06 (11,99)	-
Scorul DAS28-CRP mediu (deviație standard)	5,69 (0,95)	5,76 (0,94)	5,76 (0,92)	5,73 (0,94)
HAQ-DI mediu (deviație standard)	1,55 (0,67)	1,59 (0,70)	1,57 (0,68)	1,56 (0,68)
Niciun tratament anterior cu csDMARD	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
1 csDMARD	204 (41,8)	153 (46,4)	243 (49,9)	600 (46,0)
2 csDMARD	169 (34,6)	105 (31,8)	138 (28,3)	412 (31,6)
≥ 3 csDMARD	114 (23,4)	72 (21,8)	106 (21,8)	292 (22,4)
MTX în monoterapie (n, %)	398 (81,6)	277 (83,9)	413 (84,8)	1 088 (83,4)
Doza medie în mg /săptămână (deviație standard)	14,8 (4,8)	14,6 (4,4)	14,9 (4,6)	14,8 (4,6)
Tratamentul cu csDMARD în momentul includerii (n, %)				
Niciunul	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)
1 csDMARD	398 (81,6)	277 (83,9)	413 (84,8)	1 088 (83,4)
2 csDMARD	89 (18,2)	53 (16,1)	73 (15,0)	215 (16,5)
≥ 3 csDMARD	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Tratamentul concomitent cu corticosteroizi în momentul includerii				
Populația tratată (n, %)	290 (59,4)	201 (60,9)	275 (56,5)	766 (58,7)
Doza medie mg/zi prednison (dev. std.)	6,0 (2,5)	6,0 (2,4)	5,9 (2,6)	6,0 (2,5)



- (marja predefinită în protocol), s-a demonstrat, de asemenea, superioritatea baricitinib față de adalimumab,
- datele la 52 de săptămâni sunt în favoarea menținerii efectului tratamentului.

Tabelul nr. III- Rezultatele în materie de eficacitate, pe baza criteriilor de evaluare ierarhizate în S12¹ și a datelor în S52 (populația cu m ITT) - studiul RA-BEAM

	placebo N = 488	adalimumab N = 330	baricitinib 4 mg n = 487
Criteriul principal de evaluare = ACR20 în S12 N (%)	196 (40,2%)	202 (61,2%)	339 (69,6%)
Diferența comparativ cu placebo			29,4 [23,5 ; 35,4] ***
Diferența comparativ cu adalimumab			8,4 [1,7 ; 15,1]*
Criterii secundare de evaluare, în ordine ierarhică			
1. Variația mTSS în S24 (metoda de interpolare lineară) LSM (ÎI 95%)	0,90 (0,70 ; 1,09)	0,33 (0,11 ; 0,56)	0,41 (0,22 ; 0,60)
Diferența comparativ cu placebo			-0,49 [-0,73 ; -0,25] ***
2. Variația HAQ-DI în S12 (mLOCF) LSM (ÎI 95%)	-0,34(-0,39 ; -0,29)	-0,55 (-0,61 ; -0,49)	-0,65 [-0,70 ; -0,60]
Diferența comparativ cu placebo			-0,31 [-0,38 ; -0,25] ***
3. Variația DAS 28-hsCRP între momentul includerii și S12 (mBOCF), LSM, ÎI 95%	-0,96 [-1,08 ; -0,85]	-1,91[-2,04 ; -1,78]	-2,19 [-2,30 ; -2,08] comparativ cu placebo -1,23 [-1,37 ; -1,09] *** comparativ cu adalimumab -0,28 [-0,44, -0,12]**
Diferență			41 (8,4)
4. Procentul de răspuns SDAI remisiune (≤ 3,3) în S 12 (NRI) n (%)	9 (1,8)	24 (7,3)	6,6 [3,8 ; 9,3] ***
Diferența comparativ cu placebo			27,1***
6. Severitatea medie a redorii matinale observate în intervalul de 7 zile anterior S12(SE)	60 4,1 (0,10)	36,6 3,5 (0,12)	3 (0,10) ***
	4,3 (0,10)	3,9 (0,12)	3,6 (0,10) ***
7. Nivelul mediu al stării de oboseală celei mai intense observate în intervalul de 7 zile anterior S12	4,6 (0,10)	4 (0,12)	3,4 (0,10)***
Rezultate la 52 de săptămâni			
Procentul de răspuns ACR 20	--	62%	71% ⁺
Procentul pacienților în remisiune cu DAS 28-hsCRP ≤ 3,2		48%	56% ⁺⁺
Procentul pacienților în remisiune cu SDAI remisiune ≤ 3,3		18%	23%
Diferența minimă semnificativă clinic HAQ-DI (reducerea scorului ≥ 0,30)		55%	61%
Variația mTSS începând cu momentul includerii	1,80	0,60***	0,71***

mITT : analiză în intenție de tratament modificată; mTSS : modified total sharp score, LSM : least squares mean,



SE : standard error, mLOCF (modified last observation carried forward) ; BOCF: baseline observation carried forward (mBOCF corespunde unei versiuni modificate a metodei de reportare a valorii observate în momentul includerii în cazul unei valori lipsă), DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSMD = least squares mean difference; NRI : non responders imputation (valorile lipsă au fost imputate ca fără răspuns)

*** $p \leq 0,001$ comparativ cu placebo , ** $p \leq 0,001$ între baricitinib și adalimumab * $p = 0,014$ între baricitinib și adalimumab, + $p \leq 0,01$ comparativ cu adalimumab, ++ $p \leq 0,05$ comparativ cu adalimumab

Studiul RA-BUILD - pacienți cu eșec la terapiile de fond clasice

Repartizarea pacienților

- 89,3% dintre pacienții randomizați și tratați au parcurs toate cele 52 de săptămâni ale studiului,
- s-au înregistrat 24 de întreruperi ale tratamentului în grupul baricitinib 4 mg și 20 în grupul cu baricitinib 2 mg, comparativ cu 29 de întreruperi în grupul placebo,
- principalele cauze ale întreruperii tratamentului au fost:
 - dorința pacientului (8 în grupul baricitinib 4 mg și 5 în grupul căruia i s-a administrat medicamentul în doza de 2 mg, comparativ cu 11 în grupul placebo),
 - apariția reacțiilor adverse (RA): 12 în grupul baricitinib 4 mg și 10 în grupul căruia i s-a administrat medicamentul în doza de 2 mg comparativ cu 8 în grupul placebo,
 - lipsa eficacității: 1 în grupul baricitinib 4 mg și 4 în grupul căruia i s-a administrat medicamentul în doza de 2 mg comparativ cu 7 în grupul placebo.

Caracteristicile pacienților incluși

- caracteristicile demografice și medicale ale pacienților au fost similare între grupuri,
- vârsta medie a fost de 52 de ani, iar intervalul mediu de la diagnosticarea PR de 6,3 ani,
- 99% dintre pacienți au urmat o terapie de fond clasică (csDMARD), iar 25% dintre aceștia, au primit cel puțin 3 tratamente,
- 74,3% dintre pacienți au urmat un tratament cu MTX în momentul includerii în studiu, 49% în monoterapie și 23% dintre cazuri în asociere cu un alt csDMARD,
- la 16% dintre pacienți, li se administra în monoterapie un csDMARD diferit de MTX.

Tabelul nr. IV - Caracteristicile pacienților în momentul includerii (populația MITT), studiul RA-BUILD

	Placebo N = 228	baricitinib 2 mg N = 229	baricitinib 4 mg N = 227	Total N = 684
Vârsta medie în ani (deviație standard)	51,4 (12,5)	52,2 (12,3)	51,8 (12,1)	51,8 (12,3)
Sexul feminin (n, %)	189 (82,9)	184 (80,3)	187 (82,4)	560 (81,9)
Intervalul mediu de la diagnosticarea PR (ani) (deviație standard)	5,9 (6,8)	6,5 (7,6)	6,4 (7,5)	6,3 (7,3)
Numărul mediu al articulațiilor dureroase din 68 de articulații analizate (deviație standard)	24,3 (15,0)	23,5 (14,1)	24,3 (14,0)	24,0 (14,3)
Numărul mediu al articulațiilor tumefiate din 66 de articulații analizate (deviație standard)	13,1 (7,2)	13,6 (8,7)	13,5 (6,9)	13,4 (7,6)
Factor reumatoid pozitiv n (%)	171 (75,0)	177 (77,3)	173 (76,2)	521 (76,2)



ACPA pozitiv ≥ 10 U/ml (n, %)	172 (75,4)	169 (73,8)	163 (71,8)	504 (73,7)
mTSS	18,54 (31,47)	25,78 (40,26)	23,71 (40,01)	22,76 (37,62)
Scorul de eroziune	11,73 (18,96)	15,88 (23,51)	14,60 (22,97)	14,12 (21,99)
Scorul de îngustare a spațiului articular	6,82 (13,64)	9,90 (18,42)	9,11 (18,11)	8,64 (16,94)
Statusul eroziunii articulare	170 (74,9)	163 (71,2)	169 (75,4)	502 (73,8)
(da/nu), da = n (%)				
Evaluarea medie globală a activității bolii de către medic (0-100 mm) (deviație standard)	62,2 (16,8)	64,4 (17,0)	64,0 (18,4)	63,5 (17,4)
Evaluarea medie globală a activității bolii de către pacient (0-100 mm) (deviație standard)	60,4 (21,4)	61,6 (20,2)	60,1 (21,7)	60,7 (21,1)
SDAI mediu (deviație standard)	37,17 (11,94)	38,32 (13,42)	37,62 (11,83)	-
CDAI mediu (deviație standard)	35,45 (11,74)	36,50 (13,06)	36,20 (11,51)	-
Scorul DAS28-CRP mediu în momentul includerii (deviație standard)	5,53 (0,91)	5,57 (0,96)	5,55 (0,87)	5,55 (0,91)
de la $> 3,2$ până la $\leq 5,1$ (n, %)	73 (32,4)	80 (34,9)	63 (27,9)	216 (31,8)
$> 5,1$ (n, %)	150 (66,7)	148 (64,6)	163 (72,1)	461 (67,8)
HAQ-DI mediu (deviație standard)	1,50 (0,60)	1,51 (0,62)	1,55 (0,60)	1,52 (0,61)
Tratament anterior cu unul sau mai multe csDMARD (n, %)				
Niciunul	1 (0,4)	3 (1,3)	1 (0,4)	5 (0,7)
1 csDMARD	96 (42,1)	104 (45,4)	98 (43,2)	298 (43,6)
2 csDMARD	81 (35,5)	61 (26,6)	68 (30,0)	210 (30,7)
≥ 3 csDMARD	50 (21,9)	61 (26,6)	60 (26,4)	171 (25,0)
Tratament cu MTX în momentul includerii (în monoterapie și combinat)				
Populația totală (n, %)	167 (73,2)	170 (74,2)	171 (75,3)	508 (74,3)
Doza medie mg/săptămână (deviație standard)	16,0 (4,8)	16,4 (4,7)	16,1 (5,0)	16,2 (4,8)
csDMARD în momentul includerii (n, %)				
Niciunul	17 (7,5)	18 (7,9)	13 (5,7)	48 (7,0)
1 csDMARD	150 (65,8)	145 (63,3)	151 (66,5)	446 (65,2)
2 csDMARD	55 (24,1)	58 (25,3)	57 (25,1)	170 (24,9)
≥ 3 csDMARD	6 (2,6)	8 (3,5)	6 (2,6)	20 (2,9)
Tratamente concomitente cu corticosteroizi pe parcursul studiului				
Populația tratată (n, %)	114 (50,0)	117 (51,1)	115 (50,7)	346 (50,6)
Doza medie (mg/zi în echivalent prednison) (deviație standard)	5,9 (2,6)	6,5 (2,5)	6,2 (2,4)	6,2 (2,5)

Rezultate

- ✓ în săptămâna 12, răspunsul ACR 20 (criteriul de evaluare principal) în grupul baricitinib 4 mg în asociere cu o terapie de fond clasică (csDMARD) a fost superior celui din grupul placebo + csDMARD,
- ✓ superioritatea dozelor de 4 mg și 2 mg comparativ cu placebo a fost demonstrată, în baza celorlalte criterii de evaluare analizate într-o ordine ierarhică prestabilită; din punct de vedere metodologic,



studiul nu a fost conceput pentru a compara cele 2 doze.

Tabelul nr. V - Rezultatele în materie de eficacitate, pe baza criteriilor de evaluare ierarhizate (populația în m ITT)
– studiul RA-BUILD-

Criteriul principal de evaluare (ACR 20 în S12) N (%)	90 (39,5)	151 (65,9)	140 (61,7)
Diferența comparativ cu placebo		26,5 [17,6 ; 35,3] ***	22,2 [13,2 ; 31,2] ***
Unele criterii secundare de evaluare, analizate în S12, în ordine ierarhică			
Δ HAQ-DI, LSM (SE), mBOCF	-0,34 (0,037)	-0,54 (0,036)	-0,53 (0,037)
Diferența comparativ cu placebo		-0,21 [-0,30 ; -0,11]***	-0,20 [-0,30 ; -0,10]***
Δ DAS28-hsCRP LSM (Î 95%)	-1,08 [-1,25 ; 0,91]	-1,83 [-1,99 ; -1,66]	-1,92 [-2,09, -1,75]
Diferența comparativ cu placebo		-0,75 [-0,97 ; -0,53] ***	-0,84 [-1,07 ; -0,62]***
Rata de răspuns SDAI (≤ 3,3) remisiune n (%) NRI	2 (0,9)	21 (9,2)***	20 (8,8)***

mITT : analiză în intenție de tratament modificată; mTSS : modified total sharp score, LSM : least squares mean, SE : standard error, mLOCF (modified last observation carried forward) ; BOCF: baseline observation carried forward (mBOCF corespunde unei versiuni modificate a metodei de reportare a valorii observate în momentul includerii în cazul unei valori lipsă), DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSMD = least squares mean difference; NRI : non responders imputation.*** p≤0,001

Datele radiografice (cu caracter exploratoriu) au arătat o reducere a variației scorului mTSS în S24 de 0,15 cu baricitinib 4 mg, de 0,33 cu baricitinib 2 mg și de 0,70 cu placebo.

Studiul RA-BEACON (eșecul la terapiile biologice țintite - bDMARD)

Repartizarea pacienților

- 87,1% dintre pacienții randomizați și tratați au parcurs toate cele 24 de săptămâni ale studiului,
- s-au înregistrat 19 întreruperi ale tratamentului în grupul baricitinib 4 mg și 17 în grupul cărui a s-a administrat medicamentul în doza de 2 mg, comparativ cu 32 întreruperi în grupul placebo,
- cauzele principale ale întreruperii tratamentului au fost:

Tabelul nr. VI - Caracteristicile pacienților în momentul includerii (populația mITT), studiul RA-BEACON

	placebo N = 176	baricitinib 2 mg N = 174	baricitinib 4 mg N = 177	Total N = 527
Vârsta medie în ani (deviație standard)	56,0 (10,7)	55,1 (11,1)	55,9 (11,3)	55,7 (11,0)
Sexul feminin (n, %)	145 (82,4)	137 (78,7)	149 (84,2)	431 (81,8)
Intervalul mediu de la diagnosticarea PR, în ani (deviație standard)	12,8 (9,4)	12,3 (7,5)	12,5 (8,7)	12,5 (8,6)
Numărul mediu al articulațiilor dureroase din 68 de articulații analizate (deviație standard)	28,3 (16,4)	31,0 (16,3)	28,1 (15,6)	29,1 (16,1)
Numărul mediu al articulațiilor tumefiate din 66 de articulații analizate (deviație standard)	17,2 (10,8)	18,6 (12,3)	16,3 (8,9)	17,4 (10,8)
Factor reumatoid pozitiv (n, %)	130 (73,9)	128 (73,6)	128 (72,3)	386 (73,2)



ACPA pozitiv ≥ 10 U/ml (n, %)	125 (71,4)	124 (71,3)	119 (67,2)	368 (70,0)
Evaluarea medie globală a activității bolii de către medic (0-100 mm) (deviație standard)	66,6 (19,3)	66,9 (17,0)	67,3 (18,3)	67,0 (18,2)
Evaluarea medie globală a activității bolii de către pacient (0-100 mm) (deviație standard)	66,1 (18,8)	67,4 (19,3)	66,4 (21,9)	66,6 (20,1)
SDAI mediu (deviație standard)	42,65 (13,75)	44,62 (13,58)	42,28 (14,40)	-
CDAI mediu (deviație standard)	40,62 (12,85)	42,62 (13,08)	40,30 (13,65)	-
Scorul DAS28-CRP mediu în momentul includerii (deviație standard)	5,89 (0,94)	6,03 (0,89)	5,87 (1,00)	5,93 (0,95)
de la $> 3,2$ până la $\leq 5,1$ (n, %)	32 (18,4)	29 (16,7)	33 (18,6)	94 (17,9)
$> 5,1$ (n, %)	142 (81,6)	145 (83,3)	144 (81,4)	431 (82,1)
HAQ-DI mediu (deviație standard)	1,78 (0,57)	1,71 (0,55)	1,74 (0,59)	1,74 (0,57)
Niciun csDMARD	0	0	1 (0,6)	1 (0,2)
1 csDMARD	75 (42,6)	66 (37,9)	71 (40,1)	212 (40,2)
2 csDMARD	47 (26,7)	54 (31,0)	52 (29,4)	153 (29,0)
≥ 3 csDMARD	54 (30,7)	54 (31,0)	53 (29,9)	161 (30,6)
csDMARD în momentul includerii, n (%)				
Niciunul	0	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,4)
1	160 (90,9)	156 (89,7)	151 (85,3)	467 (88,6)
2	16 (9,1)	15 (8,6)	24 (13,6)	55 (10,4)
≥ 3	0	2 (1,1)	1 (0,6)	3 (0,6)
Tratamentul cu MTX în momentul includerii (în monoterapie și combinat)				
Populația totală (n, %)	143 (81,2)	141 (81,0)	150 (84,7)	434 (82,4)
Doza medie mg/săptămână (deviație standard)	15,9 (5,0)	16,0 (4,8)	17,0 (11,1)	16,3 (7,7)
Tratament anterior cu bDMARD, n (%)				
Niciunul bDMARD	1 (0,6)	0	3 (1,7)	4 (0,8)
1	81 (46,0)	69 (39,7)	71 (40,1)	221 (41,9)
2	47 (26,7)	55 (31,6)	58 (32,8)	160 (30,4)
≥ 3	47 (26,7)	50 (28,7)	45 (25,4)	142 (26,9)
bDMARD administrate anterior, n (%)				
Abatacept	37 (21,0)	34 (19,5)	36 (20,3)	107 (20,3)
Adalimumab	78 (44,3)	85 (48,9)	71 (40,1)	234 (44,4)
Anakinra	2 (1,1)	3 (1,7)	2 (1,1)	7 (1,3)
Certolizumab	17 (9,7)	19 (10,9)	17 (9,6)	53 (10,1)
Etanercept	107 (60,8)	90 (51,7)	100 (56,5)	297 (56,4)
Golimumab	21 (11,9)	16 (9,2)	21 (11,9)	58 (11,0)
Infliximab	44 (25,0)	51 (29,3)	56 (31,6)	151 (28,7)
Rituximab	23 (13,1)	33 (19,0)	34 (19,2)	90 (17,1)
Tocilizumab	36 (20,5)	36 (20,7)	30 (16,9)	102 (19,4)
Tratament cu corticosteroizi în momentul includerii				
Populația tratată (n, %)	116 (65,9)	92 (52,9)	96 (54,2)	304 (57,7)



Doza medie (mg/zi în echivalent prednison) (deviația standard)	6,7 (2,6)	5,9 (2,7)	6,8 (2,6)	6,5 (2,6)
--	-----------	-----------	-----------	-----------

- dorința pacientului (1 în grupul baricitinib 4 mg și 6 în grupul căruia i s-a administrat medicamentul în doza de 2 mg comparativ cu 7 în grupul placebo),
- apariția RA: 10 în grupul baricitinib 4 mg și 7 în grupul căruia i s-a administrat medicamentul în doza de 2 mg comparativ cu 7 în grupul placebo,
- lipsa eficacității: 4 în grupul baricitinib 4 mg și 4 în grupul căruia i s-a administrat medicamentul în doza de 2 mg comparativ cu 16 în grupul placebo.

Caracteristicile pacienților incluși

- caracteristicile demografice și medicale ale pacienților au fost similare între grupuri,
- vârsta medie a fost de 56 de ani, iar intervalul mediu de la diagnosticarea PR de 12,5 ani,
- majoritatea pacienților au urmat un tratament anterior cu bDMARD: în medie, 41,9% cu un singur bDMARD, 30,4% cu 2 bDMARD și 26,9% cu cel puțin 3 Bdmard,
- în momentul includerii, 82,4% dintre pacienți urmau tratament cu MTX, iar unui procent de 17% dintre aceștia li se administra un csDMARD diferit de MTX.

Rezultate

- ✓ în săptămâna 12, răspunsul ACR 20 (criteriul de evaluare principal) în grupul baricitinib 4 mg în asociere cu o terapie de fond clasică (csDMARD) a fost superior celui din grupul placebo + csDMARD,
- ✓ superioritatea dozelor de 4 mg și 2 mg comparativ cu placebo a fost demonstrată în baza celorlalte criterii de evaluare analizate într-o ordine ierarhică prestabilită (HAQ-DI și DAS 28, însă nu în baza proporției de pacienți aflați în remisiune conform CDAI,
- ✓ ținând seama de întreruperea secvenței ierarhice, rezultatele obținute în baza criteriilor de evaluare următoare nu pot fi luate în considerare și sunt prezentate doar cu titlu informativ,
- ✓ din punct de vedere metodologic, studiul nu a fost conceput pentru a compara cele 2 doze.

Tabelul nr. VII - Principalele rezultate în materie de eficacitate (populația în m ITT), studiul RA-BEACON

	Placebo N = 176	baricitinib 2 mg N = 174	Baricitinib 4 mg N = 177
Criteriul de evaluare principal (ACR20 în S12) N (%)	48 (27,3)	85 (48,9)	98 (55,4)
Diferența comparativ cu placebo		21,6[11,7; 31,5]***	28,1[18,2;37,9]***
Unele criterii secundare de evaluare, analizate în S12 în ordine ierarhică, în S12			
Δ HAQ-DI, LSM (SE), mBOCF	-0,17 (0,04)	-0,37 (0,04)	-0,40 (0,04)
Diferența comparativ cu placebo		-0,20[-0,30;-0,10]***	-0,23 [-0,33;-0,13]***
Δ DAS28-hsCRP LSM (ÎI 95%) mBOCF	-0,83 [-1,05 ; -0,61]	-1,49 [-1,71 ; -1,27]	-1,79 [-2,01 ; 1,56]
Diferența comparativ cu placebo		-0,66 [-0,93 ; -0,39] ***	-0,95 [-1,22 ; -0,69] ***
Rata de răspuns SDAI remisiune (≤ 3,3) n (%)	3 (1,7)	4 (2,3)	9 (5,1)
Diferența comparativ cu placebo		0,6 [-2,3; 3,5], NS	3,4 [-0,4; 7,1], NS

*** p≤0,001



Informații privind profilul de toleranță al medicamentului Baricitinib

Datele disponibile privind profilul de toleranță au indicat că reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice cu baricitinib au fost:

- infecțiile, inclusiv infecțiile tractului respirator superior,
- herpesul zoster,
- hiperlipidemia.

S-au raportat, de asemenea, cazuri de limfom. Conform EPAR, incidența limfoamelor după baricitinib a corespuns ratelor preconizate, însă ținând seama de intervalul de încredere foarte larg al estimării și de faptul că într-un interval de timp scurt (4,5 luni), au apărut 2 cazuri de limfom, sunt necesare date complementare pentru evaluarea acestui risc. De asemenea, incidența cancerelor, diferite de cel limfatic a fost în concordanță cu ratele preconizate, însă pentru evaluarea riscului sunt necesare date pe termen lung.

Este necesară o cercetare a toleranței pe termen lung a baricitinibului, în special în ceea ce privește riscul potențial carcinogen și cardiovascular corelat cu hiperlipidemia. Pentru evaluarea acestor riscuri, se recomandă instituirea registrelor de urmărire (european și american), în cadrul planului de gestionare a riscurilor.

Discuții

În aceste studii, alegerea ACR 20 drept criteriu de evaluare principal al eficacității a fost discutabilă, fiind un obiectiv modest (îmbunătățirea cu 20% a semnelor și simptomelor comparativ cu valorile bazale) în măsura în care obiectivul terapeutic, conform recomandărilor în vigoare, este obținerea unei remisiuni susținute sau, a unei activități reduse a bolii.

Superioritatea baricitinib 4 mg față de placebo a fost demonstrată și în baza altor criterii de evaluare clinic relevante, inclusiv remisiunea clinică evaluată prin DAS 28 sau SDAI/CDAI, activitatea redusă a bolii, prevenirea destrucției articulare. Aceste criterii de evaluare au fost analizate în anumite studii ca și criterii secundare de evaluare, în baza unei abordări ierarhizate cu corectarea riscului alpha, în special în studiul RA-BEAM, pentru criteriul de evaluare radiologică.

Alegerea adalimumab drept comparator, după eșecul la terapia cu MTX (RA-BEAM) poate fi acceptată în măsura în care acest inhibitor TNF este o opțiune terapeutică utilizată în practica curentă în această situație. Marja de non-inferioritate aleasă de -12% este aceeași cu cea definită în studiul AMPLE care a comparat abatacept cu adalimumab și permite menținerea a cel puțin 50% din efectul adalimumab conform rezultatelor studiilor clinice anterioare.

Superioritatea tocilizumabului față de adalimumab a fost evidențiată după administrarea în monoterapie și nu în asociere cu MTX (condiții de administrare preferențială a bDMARD conform recomandărilor) în studiul ADACTA, în baza evoluției scorului DAS 28-VS la 24 de săptămâni, (criteriul principal de evaluare) la pacienții cu PR activă moderată până la severă de peste 6 luni, cu intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului era considerată inadecvată.

La populația cu eșec la bDMARD (a treia linie), s-au observat:

- lipsa comparației cu un medicament a cărui APP să includă indicația de administrare în terapia de a treia linie: abatacept, rituximab și tocilizumab.
- lipsa evaluării efectului structural al baricitinib la această populație refractară la alte bDMARD.

Există motive de preocupare în ceea ce privește toleranța baricitinib, mai ales pe termen lung, în special în legătură cu riscul potențial carcinogen și cardiovascular asociat hiperlipidemiei. La data redactării



acestui document, FDA a respins cererea de autorizare a punerii pe piață și și-a exprimat dorința de a primi date complementare referitoare la eficacitate și toleranță care să permită în special stabilirea dozei celei mai adecvate. Rezultatele finale din faza de extensie a studiilor la 4 ani vor fi disponibile în perioada 2020-2022. În plus, în cadrul PGR vor fi instituite registre de urmărire (european și american) care vor permite colectarea datelor pe termen lung.

Având în vedere datele de eficacitate care demonstrează superioritatea comparativ cu adalimumab, Olumiant poate avea un impact asupra morbidității și calității vieții pacienților cu PR. Cu toate acestea, impactul său este limitat, ținând seama de:

- lipsa comparației cu terapiile biologice de a treia intenție,
- dezavantajul minor în materie de eficacitate și toleranță comparativ cu terapiile biologice disponibile,
- profilul de toleranță, în special pe termen lung, în legătură cu riscurile de infecție și riscurile potențiale cardiovasculare și carcinogene.

Modul de administrare pe cale orală ar putea avea un impact favorabil asupra organizării serviciilor de îngrijire medicală și ar permite eliminarea constrângerilor legate de injectare pentru pacienți.

Baricitinib poate să răspundă necesității medicale identificate, corelate cu fenomenele de evadare terapeutică și/sau de toleranță a medicamentelor disponibile în prezent.

În concluziile raportului HAS, Comisia de Transparență a făcut următoarele precizări:

- poliartrita reumatoidă este o afecțiune cronică gravă și invalidantă care poate cauza o degradare semnificativă a calității vieții,
- medicamentul Baricitinib este o terapie de fond cu rol în atenuarea simptomelor; baricitinib și-a demonstrat eficacitatea și în ceea ce privește prevenirea destrucției articulare,
- raportul eficacitate/reacții adverse este mediu, din cauza motivelor de preocupare legate de toleranța pe termen lung, în special în ceea ce privește riscurile de infecție și riscurile potențiale cardiovasculare și carcinogene,
- există alternative medicamentoase, dar ținând cont de
 - gravitatea și prevalența poliartritei reumatoide,
 - necesitatea medicală corelată cu fenomenele de evadare terapeutică și/sau de toleranță a medicamentelor disponibile în prezent,
 - impactul preconizat asupra morbidității și calității vieții pacienților cu PR,
 - impactul preconizat asupra organizării serviciilor de îngrijire medicală (reducerea necesității de a recurge la serviciul infirmierelor, reducerea spitalizărilor necesare pentru administrarea anumitor terapii biologice și reducerea necesității transportului medical),
 - răspunsul la o nevoie medicală identificate,

s-a considerat că medicamentul Baricitinib influențează sănătatea publică și prezintă un beneficiu terapeutic semnificativ.

Procentul de rambursare propus a fost 65%.



2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Medicamentul Baricitinib a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Marea Britanie raportul fiind publicat pe site-ul oficial în august 2017 [3].

Experții britanici **recomandă** rambursarea baricitinibului ca tratament în artrita reumatoidă forma moderată până la severă, în asociere cu MTX, pentru pacienții adulți care au răspuns inadecvat la tratamentul intensiv cu medicamente antireumatice convenționale care modifică evoluția bolii (DMARD) **numai dacă:**

- afecțiunea este severă (scor al activității bolii, DAS 28 > 5.1) și
- compania producătoare oferă discount-ul negociat.

Olumiant în asociere cu MTX este recomandat ca tratament pentru artrita reumatoidă la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la sau nu pot urma tratament cu alți agenți DMARD, incluzând cel puțin un agent biologic, DMARD, **numai dacă:**

- boala este severă (scor al activității bolii, DAS 28 > 5.1),
- nu se poate administra rituximab și
- compania producătoare oferă discount-ul negociat.

Monoterapia cu Baricitinib este recomandată pacienților care nu pot utiliza metotrexat deoarece este contraindicat sau prezintă intoleranță dacă îndeplinesc criteriile prezentate anterior.

Având în vedere indicația aprobată pentru medicamentul Baricitinib: „tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care nu au răspuns adecvat sau care prezentau intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală”, considerăm condițiile propuse de NICE, în vederea rambursării în Marea Britanie, pot fi reglementate prin protocolul terapeutic ele fiind recomandări cu privire la utilizare și nu restricții de utilizare pentru medicamentul Olumiant.

Experții NICE au stabilit că medicamentul Baricitinib este autorizat pentru utilizare la pacienții adulți în următoarele 4 situații:

1. artrită reumatoidă activă, forma moderată, dacă răspuns la agenții DMARD este inadecvat;
2. artrită reumatoidă activă, forma severă, dacă răspunsul la medicamentele DMARD convenționale este necorespunzător,
3. artrită reumatoidă activă, forma severă dacă răspunsul la agenții biologici DMARD este inadecvat, inclusiv la cel puțin un inhibitor al factorului de necroză tumorală-alfa (TNF-alpha),
4. artrită reumatoidă activă, forma severă care nu a răspuns adecvat la terapia biologică cu DMARD, inclusiv cel puțin un inhibitor TNF-alpha, pentru care rituximab este contraindicat sau a fost retras din cauza evenimentelor adverse.

Ghidurile NICE recomandă utilizarea agenților biologici DMARD: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab și abatacept în asociere cu metotrexat, la pacienții diagnosticați cu artrită reumatoidă severă care nu a răspuns la tratamentul intensiv cu asocieri de DMARD-uri convenționale. Pacienților care îndeplinesc această condiție, prezintă o formă severă a bolii definită printr-un scor DAS 28 > 5.1 și nu pot urma tratament cu MTX, li se recomandă monoterapia cu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept sau tocilizumab.



Pacienții diagnosticați cu artrită reumatoidă forma severă tratați cu cel puțin un inhibitor TNF-alpha care însă nu a produs rezultatul scontat pot urma tratament cu rituximab (agent DMARD biologic) în asociere cu MTX. Dacă rituximabul este contraindicat sau retras din schema terapeutică din cauza evenimentelor adverse, se recomandă utilizarea medicamentelor: abatacept, adalimumab, etanercept sau infliximab în asociere cu MTX. O altă opțiune terapeutică este utilizarea adalimumabului sau etanerceptului ca monoterapii. Tocilizumabul și certolizumabul pegol sunt ambele recomandate ca alternative ale inhibitorilor TNF-alpha în aceleași condiții. Tocilizumabul este recomandat de NICE în asociere cu MTX dacă nu se pot utiliza inhibitorii TNF-alpha sau rituximabul.

Medicamentul Baricitinib reprezintă o nouă opțiune terapeutică în artrita reumatoidă, afecțiune cronică care afectează calitatea vieții. Acesta prezintă un mecanism de acțiune diferit de al agenților biologici DMARD. Inhibarea selectivă a kinazelor Janus 1 și 2 afectează o varietate de citokine implicate în patogenia artritei reumatoide și permite o acțiune mai rapidă a baricitinibului comparativ cu agenții biologici DMARD. Administrarea orală a baricitinibului este preferată de pacienți administrării prin autoinjectare și aduce beneficii pentru sistemul de sănătate. Experții clinicieni au stabilit că agenții convenționali DMARD cum ar fi metotrexatul sunt inadecvați pentru majoritatea pacienților, în cele mai multe dintre cazuri, boala nu răspunde adecvat la primul agent biologic DMARD prescris și că există puține instrumente disponibile pentru a obține rezultatul prevăzut în vederea stabilirii terapiei.

Experții clinicieni și pacienții au precizat că sunt necesare tratamente noi care să poată fi utilizate în diferite etape ale terapiei. Metotrexatul de cele mai multe ori nu este bine tolerat; o treime dintre pacienții căror li se prescrie tratament cu metotrexat și agenți biologici DMARD nu iau metotrexat din cauza efectelor secundare.

Eficacitatea clinică a medicamentului Baricitinib

Compania Eli Lilly a depus în vederea evaluării 4 studii clinice de fază III, randomizate, controlate și unul în care s-a urmărit profilul de siguranță și toleranța medicamentului Baricitinib. Pacienții înrolați au fost diagnosticați cu artrită reumatoidă forma moderată până la severă și caracteristicile următoare:

- 1) RA-BEAM – au răspuns inadecvat la metotrexat și fiind naivi la tratamentul cu agenți DMARD biologici; au primit Baricitinib 4 mg/zi respectiv adalimumab și placebo; metotrexat a fost administrat în ambele brațe;
- 2) RA-BUILD – au răspuns necorespunzător la tratamentul cu agenți DMARD convenționali și nu au primit medicamente biologice DMARD; au urmat tratament cu baricitinib 2 sau 4 mg zilnic iar comparatorul a fost placebo; pacienții tratați cu medicamente DMARD convenționale ± metotrexat înainte de începerea studiului au continuat tratamentul;
- 3) RA-BEACON – după răspunsul inadecvat la agenții biologici DMARD, pacienții au primit baricitinib 2 mg sau 4 mg vs. placebo; ambele brațe au primit medicamente DMARD convenționale;
- 4) RA-BEGIN – pacienți naivi la tratamentul cu DMARD convenționale sau biologice; baricitinib 2 mg sau 4 mg în asociere cu metotrexat a fost administrat zilnic iar tratamentul comparator a fost reprezentat de metotrexat; această administrare contravine indicațiilor din autorizația de punere pe piață pentru Baricitinib, acest medicament fiind recomandat pacienților numai după eșecul tratamentului cu agenți DMARD convenționali sau biologici;
- 5) RA-BEYOND – studiu pentru monitorizarea siguranței și toleranței Baricitinibului, a înrolat pacienți diagnosticați cu artrită reumatoidă moderată sau severă proveniți dintr-un studiu clinic de fază Ib



sau dintr-unul din cele 4, descrise anterior; Baricitinib a fost administrat oral în doze de 2 mg și 4 mg.

Obiectivul principal urmărit în studiile clinice randomizate a fost proporția pacienților care au prezentat o ameliorare de 20% a criteriilor de răspuns aprobate de Colegiul American de Reumatologie (ACR 20) în săptămâna 12 sau 24.

Obiectivele secundare au vizat procentul de pacienți care au prezentat o ameliorare de 50% până la 70% în ceea ce privește criteriile de răspuns (ACR 50 și respectiv ACR 70) și care au îndeplinit criteriile de răspuns EULAR.

Comitetul experților evaluatori a concluzionat că studiile clinice s-au dovedit relevante și potrivite pentru adoptarea unei decizii.

Analiza rezultatelor studiilor RA-BEAM și RA-BUILD a determinat obținerea următoarelor rezultate care au condus la concluzia că **Baricitinib este mai eficient clinic decât agenții DMARD convenționali** și prezintă **eficacitate similară adalimumabului** în artrita reumatoidă forma moderată până la severă care a răspuns inadecvat la tratamentul cu medicamente DMARD convenționale:

❖ RA-BEAM

- creșterea semnificativă a procentului de pacienți care îndeplinesc criteriul ACR 20 la 12 săptămâni după 4 mg baricitinib+DMARD-uri convenționale comparativ cu DMARD-uri convenționale; OR= 3.6, 95%CI [2.7;4.7], p=0.001;
- răspunsul a fost mai mic pentru Baricitinib 4 mg+ tratamentul convențional cu DMARD, OR= 1.5, 95%CI [1.1;2.0], p=0.001;

❖ RA-BUILD

- ameliorarea semnificativă a ACR 20 și răspunsuri EULAR bune și moderate a fost observată în brațul baricitinib 4 mg +DMARD-uri convenționale vs. DMARD-uri convenționale; OR=2.5, 95%CI [1.7;3.7], p=0.001, pentru ACR 20 și OR=3.5, 95%CI [2.3;5.4], p=0.001, pentru EULAR;
- rezultate bune s-au obținut și după administrarea baricitinib 2 mg +DMARD-uri convenționale vs. DMARD-uri convenționale; OR=3.0, 95%CI [2.0;4.4], p=0.001, pentru ACR 20 și OR=3.3, 95%CI [2.2;5.0], p=0.001, pentru EULAR (scor bun și moderat).

Baricitinib s-a dovedit mai eficient clinic decât tratamentul cu DMARD-uri convenționale în artrita reumatoidă moderată până la severă la pacienții care au răspuns inadecvat la tratamentul cu agenți biologici DMARD.

❖ RA-BEACON

- creșterea semnificativă a procentului de pacienți care îndeplinesc criteriile ACR20 și prezintă o rată de răspuns EULAR moderată sau bună în săptămâna 12 după administrarea Baricitinib 4 mg + DMARD-uri convenționale versus DMARD-uri convenționale:
 - OR=3.4, 95%CI [2.2;5.4], p=0.001, pentru ACR 20,
 - OR=3.6, 95%CI [2.3;5.7], p=0.001, pentru EULAR;
- rezultatele au demonstrat ameliorarea simptomatologiei și după 2 mg baricitinib+DMARD vs. DMARD convențional;
 - OR=2.7, 95%CI [1.7;4.2], p=0.001, pentru ACR 20,
 - OR=2.7, 95%CI [1.8;4.2], p=0.001, pentru EULAR.

Din analiza rezultatelor obținute în urma celor 3 studii RA-BEAM, RA-BUILD și RA-BEACON s-a considerat că profilul de siguranță al medicamentului Baricitinib a fost similar cu al DMARD-urilor



convenționale. În urma comparației *head-to-head* a baricitinibului cu adalimumabul (RA-BEAM) a rezultat un profil de siguranță asemănător.

Rezultatele unei meta-analize de rețea au indicat că efectul tratamentului cu baricitinib este asemănător cu al agenților DMARD biologici.

În urma unei monitorizări de 24 săptămâni, s-au obținut următoarele rezultate pentru pacienții care au prezentat răspuns inadecvat după tratamentul convențional cu DMARD:

- Baricitinib + DMARD convențional a determinat un răspuns EULAR mai bun față de DMARD convențional,
- Baricitinib + DMARD convențional dus la un răspuns EULAR similar cu cel al schemei: DMARD biologic + DMARD convențional,
- excepția a fost tocilizumab + DMARD convențional care a dus la cele mai bune rezultate EULAR decât toate celelalte tratamente; s-a precizat că trialurile cu tocilizumab au avut caracteristici puțin diferite de ale altor tehnologii, considerându-se că eficacitatea medicamentului tocilizumab este similară cu a altor DMARD-uri biologice.

S-a considerat că structura modelului economic este potrivită pentru procesul decizional.

Baricitinib a fost considerat comparabil cu alte tratamente DMARD biologice în toate scenariile propuse de compania producătoare. Cu un **cost de £ 37,420 per QALY** comparativ cu agenții DMARD convenționali, **Baricitinib nu a fost considerat cost-eficient pentru artrita reumatoidă forma moderată**, după agenții convenționali DMARD. **Baricitinib este cost-eficient în formele severe de artrită reumatoidă după agenții DMARD convenționali**, singura excepție fiind certolizumab pegol+DMARD convențional la care scorul ICER a fost £ 18,400 per QALY, comparativ cu Baricitinib+DMARD convențional.

Baricitinib nu este un tratament cost-eficient în formele severe de boală după tratamentul cu agenți biologici DMARD, dacă rituximab este o opțiune terapeutică.

Recomandările pentru asocierea baricitinib+DMARD convențional sunt aplicabile și baricitinibului administrat ca monoterapie.

2.2.2. SMC

Medicamentul Baricitinib a fost reevaluat de autoritățile scoțiene în vederea includerii pe lista medicamentelor rambursabile. Raportul a fost publicat pe site-ul oficial în septembrie 2017 [11].

Consortiul Scoțian al Medicamentelor a **recomandat rambursarea** medicamentului Baricitinib ca tratament în artrita reumatoidă forma moderată până la severă, în asociere cu MTX, pentru pacienții adulți care au răspuns inadecvat la tratamentul intensiv cu medicamente antireumatice convenționale care modifică evoluția bolii (DMARD) **numai pentru formele severe de boală** (definite printr-un scor DAS 28 >5.1), dacă pacienții nu au răspuns la tratamentul intensiv cu agenți DMARD convenționali. În cazuri de boală severă, care nu poate fi controlată cu un antagonist TNF, baricitinib poate fi utilizat la pacienții ineligibili să primească rituximab.

Comparativ cu placebo și un antagonist TNF, baricitinib ameliorează semnificativ semnele și simptomele artritei reumatoide la pacienții care prezintă un răspuns inadecvat după terapia convențională cu DMARD și față de placebo, la cei cu răspuns inadecvat după un antagonist TNF.

Monoterapia cu Baricitinib este recomandată pacienților care nu pot utiliza metotrexat deoarece este contraindicat sau prezintă intoleranță.

Având în vedere indicația aprobată pentru medicamentul Baricitinib: „tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care nu au răspuns adecvat sau care



prezentau intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală”, considerăm condițiile propuse de NICE, în vederea rambursării în Marea Britanie, reglementabile prin protocolul terapeutic, având caracter de recomandări cu privire la utilizare și nu restricții de folosire a medicamentului Olumiant.

Autoritățile scoțiene au avut în vedere și beneficiile Schemei de Acces pentru Pacienți (PAS) care au determinat creșterea cost-eficacității baricitinibului.

Informații referitoare la eficacitatea comparativă a medicamentului baricitinib în artrita reumatoidă

Medicamentul Baricitinib este un inhibitor selectiv și reversibil al kinazelor Janus (JAK)1 și 2. Kinazele Janus (JAK) sunt enzime care transformă semnalele intracelulare din receptori celulari de suprafață pentru mai multe citokine și factori de creștere implicați în hematopoieză, inflamație și funcția imună. În calea semnalelor intracelulare, protein kinazele Janus fosforilează și activează transductorii de semnal și activatorii transcrierii (STAT), care activează expresia genelor din celulă. Baricitinibul modulează aceste căi de semnalizare prin inhibarea parțială a activității enzimatice JAK1 și JAK2, reducând astfel fosforilarea și activarea proteinelor STAT.

Administrarea baricitinibului a rezultat în inhibarea dependentă de doză a fosforilării STAT3 indusă de citokina IL-6 în sângele integral al subiecților sănătoși, cu inhibarea maximă observată la 2 ore după luarea dozei și revenirea aproape de valoarea de referință la 24 de ore.

În 3 studii de fază III cu design dublu-orb (RA-BEAM, RA-BUILD și RA-BEACON) au fost înrolați pacienți adulți diagnosticați cu artrită reumatoidă forma moderată până la severă, definite prin 6 articulații dureroase (din cele 68 examinate), 6 articulații inflamate (din 66 examinate) și o concentrație crescută a proteinei C reactive. Criteriile de includere în RA-BEAM solicitau în plus, ca pacienții să prezinte cel puțin 3 eroziuni la articulațiile mâinii, pumnului sau picioarelor confirmate radiologic sau cel puțin una la nivelul acestor articulații cu factor reumatoid (RF) și anticorpi anti-proteine citrinate (ACPA) pozitivi.

Pacienții incluși în studiile RA-BEAM și RA-BUILD au fost biologic naivi și intoleranți sau au răspuns inadecvat la:

- metotrexat 7,5 mg până la 25 mg/săptămână, administrat cel puțin 12 săptămâni (cu doze stabile în ultimele 8 săptămâni), în trialul RA-BEAM,
- agenți DMARD convenționali, în trialul RA-BUILD.

În studiul RA-BEACON pacienții au primit tratament conventional cu agenți DMARD timp de cel puțin 12 săptămâni și au fost intoleranți sau au răspuns inadecvat după 3 luni de tratament cu un antagonist-TNF.

Randomizarea a fost realizată în raport de 3:3:2 cu baricitinib 4mg/zi, placebo sau adalimumab 40 mg/ două săptămâni timp de 52 de săptămâni. Pacienții din brațul placebo au fost trecuți pe tratamentul cu baricitinib 4mg/zi din săptămâna 24.

În celelalte studii pacienții au fost randomizați în mod egal pentru tratamentul cu baricitinib 4mg/zi, baricitinib 2mg/zi sau placebo timp de 24 săptămâni.

Tratamentul simultan cu doze fixe de agenți DMARD convenționali, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, analgezice și glucocorticoizi, a fost continuat.

Obiectivul principal urmărit în toate studiile clinic a fost procentul de pacienți care au înregistrat o ameliorare cu cel puțin 20% a scorului ACR20 după 12 săptămâni comparative cu placebo respectiv



adalimumab (în RA-BEAM). Evaluarea a fost realizată în cadrul populației aflate în intenție de tratament, modificate, respectiv toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză din medicamentul studiat.

În cadrul studiilor clinic procentul pacienților care au prezentat răspuns ACR20 în săptămâna 12 a fost semnificativ mai mare după baricitinib comparativ cu placebo și baricitinib 4mg față de adalimumab.

Tabelul nr. VIII – Obiectivele principale și secundare în săptămâna 12

	ACR20	ACR50	ACR70	SDAI ≤ 3.3	DAS28-ESR ≤ 3.2
RA-BEAM (pacienți care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la metotrexat)					
Baricitinib 4mg (n=487)	70%**#	45%**#	19%**#	8%**	24%**
Placebo (n=488)	40%	17%	5%	2%	7%
Adalimumab (n=330)	61%**	35%**	13%**	7%**	21%**
RA-BUILD (pacienți care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la DMARD convențional)					
Baricitinib 4mg (n=227)	62%**	34%**	18%**	9%**	22%**
Baricitinib 2mg (n=229)	66%**	33%**	18%**	9%**	21%**
Placebo (n=228)	39%	13%	3%	1%	7%
RA-BEACON (pacienți care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la cel puțin un antagonist TNF)					
Baricitinib 4mg (n=177)	55%**	28%**	11%*	5%	12%*
Baricitinib 2mg (n=174)	49%**	20%*	13%**	2%	13%*
Placebo (n=176)	27%	8%	2%	2%	4%

* $p \leq 0.01$; ** $p \leq 0.001$ versus placebo; # $p \leq 0.05$ versus adalimumab; ACR20, ACR50 and ACR70 = 20%, 50% și 70% îmbunătățire a criteriilor Colegiului American de Reumatologie; SDAI = scorul simplificat al activității bolii; DAS28-ESR = scorul de activitate al bolii pentru 28 de articulații.

Baricitinib în ambele concentrații a demonstrat ameliorarea semnificativă a simptomatologiei comparativ cu placebo, conform rezultatelor scorurilor ACR50 și ACR70 și reducerea activității bolii (cuantificată printr-un scor DAS28-ESR ≤ 3.2). În studiile RA-BEAM și RA-BUILD procentul pacienților care au înregistrat remisie (scor SDAI ≤ 3.3) a crescut semnificativ după baricitinib.

S-a constatat și scăderea semnificativă a progresiei distrugerii articulare măsurată prin creșterea mediei celor mai mici pătrate (LS) în scorul Sharp total modificat (mTSS), indicele de eroziune și îngustare a spațiului intraarticular și creșterea procentului de pacienți care nu prezintă progresie radiologică în săptămânile 24 și 52.



Tabelul nr. IX – Obiective documentate radiologic în studiile RA-BEAM și RA-BUILD

	Diferența în media celor mai mici pătrate față de valorile inițiale			Procentul de pacienți care nu au înregistrat progresie radiologică
	mTSS	Scorul de Eroziune	Îngustarea spațiului intraarticular	
RA-BEAM (pacienți care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la metotrexat) 24 săptămâni				
Baricitinib 4mg (n=487)	0.41***	0.29***	0.12**	81%***
Placebo (n=488)	0.9	0.61	0.29	70%
Adalimumab (n=330)	0.33***	0.24***	0.10**	83%***
RA-BEAM (pacienți care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la metotrexat) 52 săptămâni				
Baricitinib 4mg (n=487)	0.71***	0.51***	0.21***	79%**
Placebo (n=488)	1.80	1.23	0.58	70%
Adalimumab (n=330)	0.60***	0.42***	0.19**	81%**
RA-BUILD (pacienți care nu au răspuns sau au prezentat intoleranță la DMARD convențional) 24 săptămâni				
Baricitinib 4mg (n=227)	0.15**	0.11**	0.04*	80%
Baricitinib 2mg (n=229)	0.33*	0.30	0.03*	72%
Placebo (n=228)	0.70	0.47	0.23	74%

*** p<0.001, ** p≤0.01, *p≤0.05 versus placebo.

Comparativ cu placebo, Baricitinib a crescut semnificativ procentul pacienților care au înregistrat o schimbare minimă importantă în scorul HAQ-DI (scădere cu cel puțin 0.30 puncte) și o ameliorare semnificativă a diferenței LS la 12 săptămâni, față de valorile inițiale. S-au constatat: creșterea calității vieții, îmbunătățirea scorului SF-36 al componentei fizice și de evaluare funcțională a tratamentului bolii cronice, în ceea ce privește astenia (FACIT-F).

Pacienții care au finalizat tratamentul administrat în studiile RA-BEAM, RA-BUILD sau RA-BEACON au devenit eligibili pentru studiul de extensie RA-BEYOND. S-au observat diferențe semnificative între grupul tratat cu baricitinib 4mg/zi și cel la care doza a fost redusă la 2mg/zi, ca terapie de menținere în boala care prezintă o activitate redusă, conform valorilor scorului CDAI: 93% vs. 82% la 12 săptămâni; 85% vs. 76% la 24 de săptămâni și 78% vs. 59% la 48 de săptămâni în grupurile respective.

Majoritatea pacienților care au ieșit din stadiul de remisie al bolii, ca urmare a reducerii dozei au putut controla boala o data cu revenirea la administrarea baricitinibului 4 mg.



Informații privind profilul de siguranță al medicamentului Baricitinib

În autorizația de punere pe piață emisă, EMA precizează că Baricitinib prezintă un profil de siguranță complex, de aceea se recomandă a fi utilizat numai sub supravegherea unui specialist.

Datele obținute din cele 3 studii RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON și din 3 studii clinice de fază II, cu durată de 24 săptămâni au indicat că semnificativ mai mulți pacienți tratați cu baricitinib 4 mg au raportat infecții, comparative cu placebo: 36% vs. 28%. Totuși ratele de infecții severe au fost similare 1.5% și 1.6%.

Cele mai frecvente infecții raportate au fost:

- infecții ale tractului respirator superior,
- herpes zoster (mai ales la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani care au primit anterior tratament cu agenți DMARD biologici și convenționali),
- herpes simplex.

Prin mecanismul său de acțiune, baricitinib poate cauza reactivarea virală.

Rata evenimentelor adverse a fost similară în studiul clinic RA-BEAM în care baricitinib a fost comparat cu adalimumab: 71% vs. 68%. S-au înregistrat mai puține evenimente adverse severe 4.7% vs. 1.8% și întreruperi ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse: 4.9% respective 2.1%. Reacțiile adverse au fost similare în brațele tratate cu baricitinib și adalimumab.

2.2.3. IQWiG/GBA

Comitetul Federal Comun (G-BA) a însărcinat Institutul pentru Calitate și Eficiență în sistemul medical (IQWiG) cu evaluarea beneficiilor medicamentului Baricitinib în vederea rambursării.

Institutul pentru Calitate și Eficiență în sistemul medical a evaluat, în iunie 2017 [5] beneficiul terapeutic suplimentar al medicamentului Baricitinib în comparație cu terapia comparativă adecvată la pacienții adulți diagnosticați cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, la pacienții adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală. Baricitinib poate fi administrat ca monoterapie sau în asociere cu metotrexat.

În vederea stabilirii terapiei comparative adecvate în indicația autorizată, GBA a identificat 4 grupuri de pacienți. Pentru determinarea beneficiilor suplimentare au fost realizate studii randomizate controlate (RCT) cu durată minimă de 24 săptămâni.

Lipsa elementelor concrete, directe pentru evaluarea beneficiului terapeutic al medicamentului Baricitinib comparativ cu terapia comparativă adecvată în cazul populațiilor de pacienți din grupurile 1 și 4, conform tabelului nr. X. Nu a putut fi dovedit un beneficiu suplimentar.

Pacienți din grupul 2 (tabelul X) prezintă factori de prognostic nefavorabil și au răspuns inadecvat la un tratament anterior cu un cDMARD. Populația relevantă din studiul clinic JADV (RA-BEAM) cuprinde 243 de pacienți în brațul de intervenție și 153 de pacienți în brațul de comparație.



Tabelul nr. X – *Indicațiile și comparatorii adecvați pentru medicamentul Baricitinib*

Nr. crt.	Indicație	Comparatorul adecvat ^{a,b}
1	Pacienții la care nu există factori de prognostic nefavorabil^c și care au prezentat răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu un DMARD clasic, inclusiv MTX	Agenți DMARD clasici, după caz (MTX sau leflunomid) ca monoterapie sau în asociere
2	Pacienții cu factori de prognostic nefavorabil care au prezentat răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu un DMARD clasic, inclusiv MTX	bDMARD în asociere cu MTX (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab) eventual ca monoterapie, considerând statutul de autorizare în cazul intoleranței la MTX
3	Pacienții care au prezentat răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu mai mulți agenți DMARD clasici, inclusiv MTX	bDMARD în asociere cu MTX (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab) eventual ca monoterapie, considerând statutul de autorizare în cazul intoleranței la MTX
4	Pacienții care au răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu unul sau mai mulți agenți DMARD	Schimbarea terapiei cu bDMARD (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab în asociere cu MTX; eventual ca monoterapie, considerând statutul de autorizare în cazul intoleranței la MTX; sau rituximab la pacienți cu artrită reumatoidă severă) în funcție de terapia anterioară care necesită schimbarea principiului activ.

a- *Terapia comparativă adecvată stabilită de GBA.*

b- *După un tratament anterior cu două medicamente dintr-o clasă, continuarea cu aceeași clasă de medicamente trebuie justificată cu argumente medicale.*

c- *Factori de prognostic nefavorabil: prezența anticorpilor (factori reumatoizi, anti-peptide citrulate), activitatea intensă a bolii (demonstrată prin sistemul DAS, DAS28, articulații tumefiate, parametri ai reacției de fază acută precum proteina C reactivă, rata de sedimentare a eritrocitelor), apariția timpurie a eroziunilor articulare.*

Subpopulația de pacienți din studiul JADV care au răspuns inadecvat la un tratament anterior cu mai multe cDMARD este relevantă pentru punctul 3: 170 pacienți în brațul de intervenție și 124 în brațul comparator.

Rezultatele obținute de pacienții cu factori de prognostic nefavorabil și răspuns inadecvat la un tratament anterior cu un agent DMARD clasic

1. **Mortalitatea generală** – pentru acest obiectiv nu s-a remarcat **nicio diferență statistic semnificativă** între grupurile de tratament; nu există date care să sugereze un beneficiu suplimentar pentru asocierea baricitinib+MTX comparativ cu adalimumab+MTX;



2. Morbidity

– in what concerns remission (SDAI ≤ 3.3), physical activity (DAS28-hsCRP ≤ 3.2), physical function (improvement of HAQ-DI with ≥ 0.22 points), number of painful joints, number of swollen joints and morning stiffness **no statistically significant differences were found between treatment groups**. No element suggests an additional benefit for baricitinib+MTX in comparison with adalimumab+MTX; thus, no additional benefit was demonstrated;

- pain on the visual analog scale (VAS) – **no statistically significant difference was observed** between treatment groups; there is evidence of a modification of the effect in function of sex characteristics; for male patients, referring to this objective, there are evidences that suggest an additional benefit for baricitinib+MTX in comparison with adalimumab+MTX; for female patients no additional benefit was demonstrated;

- physical activity (VAS) – **an association was observed in favor of baricitinib+MTX**; for the verification of the relevance of the result, the standardized median difference is expressed in the coefficient g al lui Hedges; the confidence interval does not completely fall below the threshold of irrelevance of -0.2; from these informations no conclusion about the relevance of the effect can be drawn **but there is evidence of a modification of the effect in function of sex characteristics**.

For men, for the objective concerning physical activity (VAS), there are elements that ensure an **additional benefit of Baricitinib+MTX** in comparison with adalimumab+MTX.

For women, referring to this objective no elements that suggest an additional benefit of baricitinib+MTX vs. adalimumab+MTX;

- health status (EQ-5D VAS) – **an association was observed in favor of baricitinib+MTX**; the confidence interval does not completely fall above the threshold of irrelevance of 0.2; no evidences referring to the relevance of the effect;

For patients under 65 years old there are elements that suggest an **additional benefit** of baricitinib+MTX compared with adalimumab+MTX.

For patients ≥ 65 years old, no evidences of an additional benefit of baricitinib+MTX vs. adalimumab+MTX;

- oboesal (FACIT-F) – no evaluations were presented for the relevant subpopulation; **no elements that suggest an additional benefit**;

3. Quality of life in health

- for the total score of physical and psychological SF-36v2 **no statistically significant difference was observed between patient groups**; additional benefit was not proved.

4. Secondary effects

- in what concerns **serious adverse events** **no statistically significant difference was observed in the association of baricitinib+MTX**; there are evidences referring to a **greater harm caused by baricitinib+MTX** compared with adalimumab+MTX;

- referring to the interruption of treatment due to adverse events, infections and serious infections **no difference was observed between treatment groups**; no additional benefit or harm was proved.



Rezultatele obținute de pacienții care au răspuns inadecvat la un tratament anterior cu mai multe DMARD-uri clasic

- 1. Mortalitatea generală** – până în săptămâna 52, nu au survenit decese în niciunul dintre grupuri; **nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru baricitinib+MTX comparativ cu adalimumab+MTX.**
- 2. Morbiditatea**
 - în ceea ce privește remisiunea ($SDAI \leq 3.3$), activitatea bolii ($DAS28-hsCRP \leq 3.2$), status fizic funcțional (ameliorarea HAQ-DI cu ≥ 0.22 puncte), numărul articulațiilor dureroase la presiune, numărul articulațiilor tumefiate, durere, rigiditatea matinală și starea de sănătate (EQ-5D) **nu s-au evidențiat diferențe semnificative sau relevante statistic între grupurile de tratament.** Nu există elemente care să sugereze un beneficiu suplimentar pentru baricitinib+MTX în comparație cu adalimumab+MTX; nu a fost demonstrat beneficiul suplimentar;
 - oboseală (FACIT-F) – **nu au fost prezentate evaluări pentru subpopulația relevantă;** nu există elemente care să sugereze un beneficiu suplimentar;

Tabelul nr. XI – Probabilitatea și măsura beneficiilor suplimentare ale medicamentului Baricitinib

Grup	Indicații	Terapia comparativă adecvată	Probabilitatea și măsura beneficiilor suplimentare
1	Pacienții la care nu există factori de prognostic nefavorabil ^c și care au prezentat răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu un DMARD clasic, inclusiv MTX	Agenți DMARD clasici, după caz (MTX sau leflunomid) ca monoterapie sau în asociere	Nu s-au dovedit beneficii suplimentare
2eular	Pacienții cu factori de prognostic nefavorabil care au prezentat răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu un DMARD clasic, inclusiv MTX	bDMARD în asociere cu MTX (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab) eventual ca monoterapie, considerând statutul de autorizare în cazul intoleranței la MTX	Element care sugerează un mic beneficiu
3	Pacienții care au prezentat răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu mai mulți agenți DMARD clasici, inclusiv MTX	bDMARD în asociere cu MTX (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab) eventual ca monoterapie, considerând statutul de autorizare în cazul intoleranței la MTX	Nu s-au dovedit beneficii suplimentare
4	Pacienții care au răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu unul sau mai mulți agenți DMARD	Schimbarea terapiei cu bDMARD (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab în asociere cu MTX; eventual ca monoterapie, considerând statutul de autorizare în cazul intoleranței la MTX; sau rituximab la pacienți cu artrită reumatoidă severă) în funcție de terapia anterioară care necesită schimbarea principiului activ.	Nu s-au dovedit beneficii suplimentare



3. Calitatea vieții în materie de sănătate

- pentru scorul total al funcției fizice și psihice SF-36v2 acut **nu s-a observat o diferență statistic semnificativă** între grupurile de pacienți; beneficiul suplimentar nu a fost dovedit.

4. Efecte secundare

- în ceea ce privește evenimentele adverse grave, întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse, infecții și infecții grave **nu s-a remarcat o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament** (baricitinib+MTX vs. adalimumab+MTX); nu a fost dovedit niciun prejudiciu mai mare sau mai mic.

Medicamentul Baricitinib a fost inclus pe lista medicamentelor rambursabile aprobată în Germania.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Baricitinib este rambursat în procent de 100% în 12 state membre ale Uniunii Europene: Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

În ghidul Ligii Europene împotriva Reumatismului, EULAR, publicat în iulie 2017 sunt prezentate următoarele principii generale care trebuie urmate pe parcursul tratamentului:

1. Obiectivul tratamentului în artrita reumatoidă trebuie să fie cea mai bună îngrijire acordată în baza unui comun acord între pacient și medicul reumatolog;
2. Deciziile terapeutice iau în considerare activitatea bolii, factori care țin de pacient (progresia afectărilor structurale, comorbidități și probleme de siguranță);
3. Medicii reumatologi sunt specialiștii care trebuie să acorde asistență primară pacienților diagnosticați cu artrită reumatoidă;
4. Poliartrita reumatoidă implică costuri individuale, medicale și societale crescute.

Specialiștii fac următoarele recomandări pentru managementul poliartritei reumatoide:

- ✓ tratamentul cu DMARD-uri trebuie inițiat din momentul diagnosticării;
- ✓ în terapie se urmărește remisia susținută sau o activitate scăzută a bolii pentru fiecare pacient;
- ✓ monitorizarea frecventă în boala activă (la fiecare 1-3 luni); dacă nu se observă o ameliorare cu cel puțin 3 luni după debutul tratamentului sau obiectivul nu a fost atins în 6 luni, tratamentul trebuie modificat;
- ✓ prima schemă de tratament trebuie să includă metotrexatul;
- ✓ leflunomida sau sulfasalazina trebuie considerate în strategia terapeutică de prima linie, dacă metotrexatul este contraindicat sau nu este tolerat;
- ✓ glucocorticosteroizi cu durată scurtă de acțiune trebuie administrați odată cu inițierea sau modificarea agenților csDMARD, în diferite doze și căi de administrare, dar trebuie întrerupți cât mai repede posibil din punct de vedere clinic;
- ✓ dacă obiectivul terapeutic nu este atins după prima schemă cu agenți csDMARD, în absența unor factori de prognostic slab, se vor utiliza alte medicamente csDMARD;



- ✓ dacă obiectivul terapeutic nu a fost atins după prima schemă cu medicamente csDMARD și există factori de prognostic slab, se utilizează asocierea bDMARD sau un inhibitor JAK; în practica curentă se inițiază tratamentul cu agenți biologici DMARD;
- ✓ medicamentele DMARD biologice și inhibitorii JAK trebuie asociați cu agenții convenționali DMARD; la pacienții la care nu se pot utiliza csDMARD drept comedicație, se folosesc inhibitorii de interleukină IL-6 și antagoniștii JAK pot prezenta avantaje față de alte DMARD-uri biologice;
- ✓ în urma eșecului cu agenți biologici DMARD sau inhibitori de JAK se recomandă schimbarea agentului bDMARD sau a antagonistului JAK; după eșecul cu un inhibitor TNF, se poate utiliza alt inhibitor TNF sau un agent care prezintă un mecanism de acțiune diferit;
- ✓ pentru un pacient care prezintă remisie persistentă după glucocorticoterapie, se pot utiliza agenții DMARD biologici mai ales în asociere cu medicamentele DMARD convenționale;
- ✓ în cazul remisiei persistente se pot utiliza medicamente DMARD convenționale.

CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Baricitinib

Olumiant (Eli Lilly Nederland B.V, Olanda) este comercializat în cutii x 35 comprimate filmate și este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienții adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală, administrat ca monoterapie sau în asociere cu metotrexat, doza recomandată de Olumiant este de 4 mg o dată pe zi.

Costul anual al terapiei cu Baricitinib este de 60,591.44 lei/an (166.46 lei/cpr. x 7 x 52).

Abatacept

Orencia (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG- Marea Britanie) este condiționat în următoarele forme de ambalaj:

- cutii x 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 3932.22 lei;
- cutii x 4 seringi preumplute din sticlă gradată cu ac x 125mg/ml soluție injectabilă, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 3932.22 lei;
- cutii x 1 flacon x 250mg pulbere + 1 seringă, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 1434.08 lei.

Doza de încărcare este de 3 flacoane de 250 mg (750 mg) în săptămânile 0, 2 și 4=> 9 doze de 250 mg = 9 X 1,434.08 lei/doză= 12906.72 lei/primele 4 săptămâni, urmată de 3 doze de 250 mg/la fiecare 4 săptămâni. Pentru o terapie continuă timp de 1an (52 de săptămâni), se administrează 9 doze în primele 4 săptămâni urmate de încă 36 doze, deci se ajunge la un total de 45 de doze/an.

Costul anual al terapiei cu abatacept, pentru cele 45 doze de 250 mg este: 45 X 1,434.08 RON = 64533.6 lei/an.

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **5,9% mai mici** decât Abatacept, producând astfel un **impact bugetar negativ** față de acest comparator.



Adalimumab

Humira 40 mg (Abbvie Limited - Marea Britanie) este condiționat în cutii cu două blistere x 1 seringă preumplută x 0.8ml + 1 tampon, care are un pret cu amănuntul maximal cu TVA de 3913,10 lei, ceea ce înseamnă un cost de 1956,55 lei/UT.

Conform RCP-ului medicamentului Humira, doza recomandată este de 40 mg adalimumab administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată.

Costul anual al terapiei cu Humira 40 mg este 50,870.30 lei (1956,55 lei/doza x 26 doze).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **19,11% mai mari** decât Adalimumab, producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest comparator.

Etanercept

Enbrel 25 mg (Pfizer Limited - Marea Britanie) este comercializat în cutii x 4 seringi preumplute + 4 tampoane cu alcool medicinal, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 1985,11 lei, adică 496,28 lei/UT.

Enbrel 50 mg este comercializat atât ca seringă preumplută, cât și stilou injector, forma de ambalare fiind similară: cutii x 4 seringi preumplute/stilou injector+ 4 tampoane cu alcool medicinal, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 3903,12 lei, respectiv 975,78 lei/UT.

Conform RCP-ului medicamentului Enbrel, în tratamentul poliartritei reumatoide, doza recomandată este 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, de peste 24 de săptămâni poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți.

Costurile tratamentului anual cu Enbrel sunt următoarele:

1. pentru administrarea săptămânală a două doze de 25 mg, timp de 24 săptămâni, costul tratamentului este 23.821,44 lei (496,28 lei/UT x 2 x 24). Costul a 52 de săptămâni de tratament este 51.613,12 lei (496,28 lei/UT x 2 X 52).
2. pentru administrarea săptămânală a unei singure doze de 50 mg, timp de 24 săptămâni, avem un cost de 23.418,72 lei (975,78 lei/UT x 24). Costul a 52 de săptămâni de tratament este 50.740,56 lei (975,78 lei/UT x 52).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **17,4% până la 19,41% mai mari** decât Entanercept, producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest compărător.

Infliximab

Remicade 100 mg (Janssen Biologics BV - Olanda) este comercializat în cutii x 3 flacoane din sticlă conținând pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 6485,49 lei, respectiv un cost de 2161,83 lei/UT.



Conform RCP-ului Remicade, doza recomandată este 3 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de doze suplimentare de perfuzie de 3 mg/kg, la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi o dată la 8 săptămâni. Remicade trebuie administrat concomitent cu metotrexatul.

Costul anual al terapiei cu Remicade 100 mg este 58,369.411ei (2161,831ei/UT x 27 doze).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **3,8% mai mari** decât Infliximab (Remicade), producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest comparator.

Infliximab

Inflectra 100 mg (Hospira UK Limited - Marea Britanie) este comercializat în cutii x 3 flacoane din sticlă conținând pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 4561,07 lei, respectiv un cost de 1520,36 lei/UT.

Inflectra este comercializată și în cutii x 1 flacon din sticlă cu pulbere concentrat pentru soluție perfuzabilă, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 1567,59 lei/UT.

Conform RCP-ului medicamentului Inflectra, doza recomandată este de 3 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de doze suplimentare de perfuzie de 3 mg/kg, la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi o dată la 8 săptămâni. Inflectra trebuie administrat concomitent cu metotrexatul.

Costul anual al terapiei cu Inflectra 100 mg este 41,049.72 lei (1520,36 lei/UT x 27).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **47,6% mai mari** decât Infliximab (Inflectra), producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest comparator.

Infliximab

Remsima 100 mg (Celltrion Healthcare Hungary KFT - Ungaria) este comercializat în cutii x 1 flacon din sticlă conținând pulbere concentrat pentru soluție perfuzabilă, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 1593.04 lei/UT.

Conform RCP-ului medicamentului Remsima, doza recomandată este de 3 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de doze suplimentare de perfuzie de 3 mg/kg, la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi o dată la 8 săptămâni. Remsima trebuie administrat concomitent cu metotrexatul.

Costul anual al terapiei cu Remsima 100 mg este de 50.977,281ei (1593,04 lei PVA/UT x 32 doze).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **18,85% mai mari** decât Infliximab (Remsima), producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest comparator.

Golimumab

Simponi 50 mg (Janssen Biologics B.V. – Olanda) este condiționat în cutii x 1 stilou injector preumplut care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 3988.47 lei.



Golimumab se administrează s.c. într-o singură doză de 50 mg o dată pe lună. Răspunsul clinic este obținut în termen de 12-14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă.

Prețul tratamentului cu Golimumab pentru un adult cu greutate de 70 kg este 3,988.47 lei/administrare => 3,988.47 RON/lună.

Costul anual al tratamentului cu Golimumab 12 doze de 50 mg = 12 X 3,988.47 RON= 47,861.64 lei/an.

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **26,6% mai mari** decât Golimumab, producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest comparator.

Certolizumab pegol

Cimzia 200 mg (UCB Pharma SA - Belgia) este condiționat în cutii x 2 seringi preumplute din sticlă, cu piston a 1 ml + 2 tamponi cu alcool care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 3718.94 lei (1859,47 lei/UT).

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu certolizumab la pacienții adulți este de 400 mg (administrat prin două injecții subcutanate) în săptămânile 0, 2 și 4. După doza de încărcare, doza de întreținere pentru pacienții adulți cu artrită reumatoidă este de 200 mg la fiecare două săptămâni. Atunci când este obținut un răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.

Costul tratamentului cu Certolizumab pegol pentru un adult cu greutate de 70kg este:
- în primele 4 săptămâni se administrează 400 mg x 3 în săptămânile 0, 2 și 4 => 6 doze de 200 mg = 6 X 1,859.47 RON =11,156.82 lei/primele 4 săptămâni, urmată de 200 mg/la fiecare două săptămâni. Pentru o terapie continuă timp de 1an (52 de săptămâni), se administrează 6 doze în primele 4 săptămâni urmate de încă 24 doze, deci se ajunge la un total de 30 de doze/an.

Costul anual al tratamentului cu Certolizumab Pegol este 55,784.10 lei/an (30 X 1,859.47 RON).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **8,6% mai mari** decât Certolizumab Pegol, producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest comparator.

Tocilizumab

RoActemra 162 mg (Roche Registration Ltd. – Marea Britanie) este condiționat în cutii cu 4 seringi preumplute și sistem de protecție pentru ac a câte 0.9 ml soluție care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 4198.53 lei (1049.63 lei/UT).

Doza recomandată pentru tratamentul cu tocilizumab la pacienții adulți este de 8 mg/kg administrat la fiecare 4 săptămâni. Pentru un adult cu o greutate de 70 kg, doza administrată este de 560 mg, respectiv un flacon de 400 mg și unul de 200 mg.

Costul anual al tratamentului cu Tocilizumab variază între 54,672.15 lei/an și 56,100.46 lei/an.



Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se observă că DCI Baricitinib generează cheltuieli cu **8% până la 10,83% mai mari** decât Tocilizumab, producând astfel un **impact bugetar pozitiv** față de acest comparator.

5. Punctajul obținut

5.1.

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul a fost evaluat și este rambursat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 12 țări	20	20
4. Calculul costurilor terapiei		
Baricitinib produce un impact bugetar negativ la bugetul anului în curs comparativ cu Abatacept	30	30
TOTAL PUNCTAJ	95 puncte	

5.2.

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul a fost evaluat și este rambursat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 12 țări	20	20
4. Calculul costurilor terapiei		
Baricitinib produce un impact bugetar neutru la bugetul anului în curs comparativ cu Infliximab (Remicade)	15	15
TOTAL PUNCTAJ	80 puncte	

5.3.

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul a fost evaluat și este rambursat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 12 țări	20	20
4. Calculul costurilor terapiei		
Baricitinib produce un impact bugetar pozitiv la bugetul anului în curs comparativ cu Adalimumab, Etanercept, Infliximab (Inflectra, Remsima), Golimumab, Certolizumab pegol, Tocilizumab	0	0
TOTAL PUNCTAJ	65 puncte	

Precizăm că solicitantul, compania Eli Lilly a ales medicamentul Abatacept drept comparator relevant pentru Baricitinib.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Baricitinib întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale



corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Baricitinib indicat „în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală. Olumiant poate fi administrat ca monoterapie sau în asocieri cu metotrexat”.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Olumiant 4 mg – comprimate filmate*, versiunea aprobată în 13 februarie 2017;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Olumiant 2 mg, 4 mg comprimé pelliculé*, Avis CT 16116 du 21 juin 2017;
3. National Institute for Health and Care Excellence, *Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance, TA466, 9 August 2017;
4. Scottish Medicines Consortium, *Baricitinib 2mg and 4mg film-coated tablet (Olumiant)*, SMC No. 1265/17 published on 11 September 2017;
5. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), *Baricitinib (Rheumatoid arthritis) -Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, Extract of dossier assessment A17-14, version 1.0, 29.06.2017;
6. Federal Joint Committee, *Cabazitaxel, Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a*, 29 March 2012;
7. Smolen J.S. et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2016 update*, Ann. Rheum. Dis. 2017; 76:960-977.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu