

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2022 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Xeljanz, 5 mg ir 10 mg, plėvele dengtos tabletės

(Tofacitinibas)

STV-105

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Pfizer Europe MA EEIG
1.2	Registracijos data (EVA)	2017 m. kovo 22 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Jaunatvinis idiopatinis artritas M08
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Tofacitinibas skiriamas aktyviam jaunatviniam idiopatiniam poliartritui (poliartritui esant

		reumatoidiniam faktoriui [RF+] arba jo nesant [RF–] ir išplitusiam oligoartritui) bei jaunatviniam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kurių atsakas į ankstesnį gydymą LMV buvo nepakankamas.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas su tocilizumabu ir adalimumabu.	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. spalio 20 d.	Tofacitinibas rekomenduojamas kaip alternatyva aktyviam jaunatviniam idiopatiniam poliartritui (JIA; reumatoidinio faktoriaus teigiamas arba neigiamas poliartritas ir išplėstinis oligoartritas) ir jaunatviniam psoriaziniam artritui gydyti 2 metų ir vyresniems žmonėms. Taip yra, jei jų būklė netinkamai reagavo į ankstesnį gydymą ligą modifikuojančiais antireumatiniais vaistais (DMARD) ir tik tada, jei: <ul style="list-style-type: none"> • naviko nekrozės faktoriaus (TNF) alfa inhibitorius netinka arba nepakankamai gerai 	

		<p>kontroliuoja būklę ir</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendrovė tiekia tofacitinibą pagal komercinį susitarimą. <p>Tofacitinibą galima vartoti kartu su metotreksatu arba kaip monoterapiją, kai metotreksatas netoleruojamas arba jei tolesnis gydymas metotreksatu yra netinkamas.</p>	
<p>Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. rugsėjo 8 d.	<p>Tofacitinibas skirtas aktyviam jaunatviniam idiopatiniam poliartritui (teigiamas ar neigiamas reumatoidinio faktoriaus poliartritas ir išplėstinis oligoartritas) ir jaunatviniam psoriaziniam artritui gydyti 2 metų ir vyresniems pacientams, kurių atsakas į ankstesnį gydymą DMARD buvo nepakankamas. Tofacitinibą galima skirti kartu su metotreksatu (MTX) arba monoterapija, jei netoleruojate MTX arba jei tęsti gydymą MTX netinka.</p>	
<p>Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)</p>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne		

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas (JIA) (TLK 10 AM kodas M08) – tai lėtinė, autoimuninė, uždegiminė reumatinė sąnarių liga, kuri prasideda vaikystėje ar paauglystėje ir gali tęstis visą gyvenimą, apibrėžiama kaip nežinomos etiologijos persistuojantis artritas, prasidedantis vaikams iki 16 metų ir trunkantis ilgiau kaip 3 mėnesius.

Ligos diagnozė nustatoma atmetus kitas galimas artrito priežastis. JIA būdingas pažeistų sąnarių uždegimu, kas sukelia skausmą, patinimą, sustingimą ir riboja judėjimą. JIA apima heterogeninę grupę būklių, kurioms būdingas lėtinis artritas. JIA sukelti priežastis yra nežinoma.

Pagal Tarptautinės reumatologijos asociacijos (*angl. International League of Associations for Rheumatology, ILAR*) klasifikaciją skiriami JIA tipai: sisteminis artritas (sJIA), oligoartritas, RF neigiamas poliartritas (pJIA RF-), RF teigiamas poliartritas (pJIA RF+), psoriazinis JIA, su entezitu susijęs artritas, nediferencijuotas artritas.

Oligoartritas yra dažniausia JIA forma, pasireiškia iki 50% visų JIA, sJIA sudaro iki 15% atvejų, poliartritai sudaro iki 30%, didesnė jų dalis yra RF neigiami, psoriazinis JIA ir su entezitu susijęs artritas pasireiškia 5-10% pacientų. Duomenys apie skirtingų JIA formų paplitimą nėra homogeniški skirtinguose regionuose.

pJIA pasižymi labiau refrakterine ligos eiga, dėl ko didėja sąnarių pažeidimo rizika su blogesnėmis funkcinėmis išėjimais ir sumažėjusia gyvenimo kokybe. Pastebėta panašumų tarp oligoartrito ir poliartrito (RF-).

Remiantis 2017 m. rugpjūčio 30 d. SAM įsakymu V-1015 „Dėl Jaunatvinio (juvenilinio) artrito gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“ Lietuvoje jaunatvinio (juvenilinio) artrito gydymas pradamas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), gliukokortikosteroidais (GKK) ir (ar) intrasąnarinėmis GKK injekcijomis. Gydymas tradiciniais sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais (tsLMV) turi būti pradėtas iš karto nustatius diagnozę, įvertinus blogos prognozės kriterijus, parenkamas kiekvienam pacientui individualiai. Pirmaeiliai vaistai yra metotreksatas (MTX) arba kitas tsLMV – sulfasalazinas (SFL), leflunamidas (LEF). Jeigu gydant tsLMV gydymo tikslas nepasiekiamas per 3–6 mėnesius, arba pastebimas ligos pablogėjimas ir (ar) yra nepalankios prognozės veiksniai, reikia skirti biologinių ligą modifikuojančių vaistų (toliau – bLMV). Kartu gali būti tęsiamas gydymas NVNU, GKK ir tsLMV (dažniausiai MTX). Jei pacientas netoleruoja gydymo MTX, TNF α blokatorius ar kitas bLMV gali būti skiriamas be jo.

Keisti vieną TNF α blokatorių kitu rekomenduojama tiems pacientams, kuriems po 4 mėnesių gydymo TNF α blokatoriumi išlieka vidutinis ar didelis ligos aktyvumas, nepriklausomai nuo blogos prognozės požymių. Etanerceptas skiriamas daugiausiai tik tęstiniam gydymui. Adalimumabas (anti-TNF) dažniausiai skiriamas pradėtant JIA gydymą, biopanašių preparatų prieinamumas didina adalimumabo prieinamumą (mažesnė kaina, rekomenduojama pagal vaistų eilę). Tocilizumabas skiriamas kaip kitą veikimo mechanizmą, lyginant su anti-TNF, turintis vaistas JIA gydymui.

Pareiškėjas kaip palyginamąjį gydymą pasirinko adalimumabą ir tocilizumabą.

Naujausiuose Amerikos reumatologų draugijos (*angl. American College of Rheumatology, 2019, 2021*) ir Jungtinės Karalystės Nacionalinio sveikatos ir priežiūros tyrimų instituto (*angl. National Institute for Health and Care Research, NICE*) JIA gydymo rekomendacijose nėra nurodyta, kad JAK inhibitoriai (šiuo atveju tofacitinibas) turėtų būti skiriami anksčiau nei šiuo metu patvirtinti ir kompensuojami TNF alfa inhibitoriai (adalimumabas, etanerceptas):

- Amerikos reumatologų draugijos rekomendacijose minima, kad JAK inhibitoriai gali tapti naudingais papildant esamą JIA gydymą. Tačiau šiuo metu pirmos eilės biologinės terapijos vaistais išlieka adalimumabas, etanerceptas, tocilizumabas.

- NICE pateiktose rekomendacijose taip pat minima, kad JAK inhibitoriai yra gydymo alternatyva pacientams, kuriems gydymas TNF alfa inhibitoriais yra netinkamas arba neveiksmingas.

Pareiškėjo yra pateikta informacija, kad tofacitinibo tiesioginio palyginimo su kitais bLMV nėra. Todėl atliktas netiesioginis tofacitinibo efektyvumo ir saugumo palyginimas su pasirinktais palyginamaisiais gydymais. Atlikus sisteminę literatūros analizę (SLR) buvo nustatyti trys tinkami klinikiniai tyrimai, o jų paskelbti duomenys buvo panaudoti atliekant netiesioginio palyginimo tyrimą (ITC analizę).

Remiantis pateiktu netiesioginiu palyginimu, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tofacitinibo, adalimumabo ir tofacitinibo, pagal pagrindines ir antrines vertinamąsias baigtis. Vartojant tofacitinibą ligos paūmėjimo rizika buvo panaši kaip ir su abiem lyginamiesiems preparatams (RR taško įverčio diapazonas: 0,97–1,04). Statistiškai reikšmingų gydymo skirtumų tarp palyginamųjų dėl ACR Pedi 30, 50 ir 70 atsako kriterijų taip pat nenustatyta.

Nors netiesioginiame palyginime pateiktuose tyrimuose pagrindinės pacientų charakteristikos buvo tapačios: intervencijos trukmė, pacientų lytis, reumatoidinio faktoriaus tyrimo vertės, ligos trukmė iki tyrimo. Įvertinus tyrimus buvo pastebėti keli neatitikimai:

- Ankstesnis gydymas biologiniais LMV: maždaug trečdalis pacientų anksčiau buvo gydomi bLMV tofacitinibo ir tocilizumabo tyrimuose. Tačiau adalimumabo tyrime ankstesnis bLMV vartojimas buvo atmetimo kriterijus.
- Metotreksato vartojimas: visi tyrimai leido tyrimo metu vartoti metotreksatą. Tofacitinibo tyrimo metu metotreksatą vartojusių pacientų dalis buvo 65,9 %, o adalimumabo tyrime 100 % visų pacientų vartojo metotreksatą.

Įvertinus visą pateiktą informaciją, netiesioginį palyginamąjį tyrimą, naujausias gydymo gaires bei klinikinę situaciją Lietuvoje, galima daryti išvadą, kad tofacitinibo klinikinis veiksmingumas, gydant pacientus, sergančius JIA, kurie prieš tai buvo gavę gydymą bLMV, palyginus su tocilizumabu nesiskiria. Tačiau dėl netiesioginiame palyginamajame tyrime nustatytų neatitikimų (apie trečdalis pacientų tofacitinibo grupėje buvo gavę gydymą bLMV, o adalimumabą vartoję pacientai negalėjo gauti gydymo bLMV) ir remiantis naujausiomis gydymo gairėmis, negalima daryti išvados, kad tofacitinibo veiksmingumas yra nesiskiriantis palyginus su adalimumabo veiksmingumu pacientams, kurie serga JIA ir kurie prieš tai buvo gavę gydymą LMV.

Apibendrinant pirmiau nurodytą informaciją, pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos yra nepriimtinos, nes tofacitinibas skirtinas teikiamos kompensavimui populiacijos pacientams, kurių atsakas į ankstesnį gydymą *biologiniais* LMV buvo nepakankamas.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Tofacitinibas skiriamas aktyviam jaunatviniam idiopatiniam poliartritui (poliartritui esant reumatoidiniam faktoriui [RF+] arba jo nesant [RF–] ir išplitusiam oligoartritui) bei jaunatviniam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams, kurių atsakas į ankstesnį gydymą LMV buvo nepakankamas. Pareiškėjas ekonominės analizės įprastinėje atvejo analizėje pateikia vaistinių preparatų įsigijimo ir skyrimo kaštus vienerių metų laikotarpiu 11 m. ir 16 m. amžiaus pacientams bei suminius 11-18 m. amžiaus pacientų kaštus. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad ekonominę analizę (kaštų mažinimą, KMA) Pareiškėjas teikia indikacijai nuo 2-18 m. amžiaus pacientams. Tarnyba vertina, kad ekonominės analizės rezultatų vertinimas pacientams nuo 11-18 m. (bei pavieniai 11 ir 16 m. vertinimai) neatitinka kompensavimui teikiamos indikacijos populiacijos bei sergamumo pasiskirstymo pagal amžių JA Lietuvoje. Kadangi, tofacitinibo klinikiniam tyrime

(A3921104) pacientai pasiskirstė: 12-18 m. 61.8%, 6-≤12 m. 28.4% ir 2-≤6 m. 9.8% ir pagal Higienos instituto duomenis (2020 m.) atitinka Lietuvos epidemiologinius duomenis, Tarnyba įprastinėje atvejo analizėje vertina kaštus 2-18 m. amžiaus pacientams, apskaičiuojant kaip svertinį vidurkį pagal pacientų amžiaus pasiskirstymą (12-18 m. 61.8%, 6-≤12 m. 28.4% ir 2-≤6 m. 9.8%). Atsižvelgiant, kad realus pacientų amžius (ir svoris), kurių gydymui būtų skiriamas tofacitinibas, Lietuvoje nėra žinomas (o KMA rezultatui esminės įtakos turi pacientų amžius/svoris dėl vaistų dozavimo), Tarnyba taip pat atlieka įprastinės atvejo analizės supaprastintą kaštų palyginimą, kai atsižvelgiant į pagrindinio tofacitinibo klinikinio tyrimo duomenis, kuriais remiantis vidutinis pacientų amžius – 11,9 m. ir atliekamas vienerių metų vaistinių preparatų įsigijimo ir skyrimo kaštų palyginimas pacientams, kurių amžius 11-12 m. (VLK taikomas scenarijus apskaičiuojant PSDF biudžeto įtaką).

Ekonominė analizė atliekama tofacitinibo kaštus lyginant su Lietuvoje JIA gydymui kompensuojamu ir antroje gydymo eilėje (po anksčiau taikyto gydymo bLMV) skiriamu tocilizumabu (sutampa indikacija ir skyrimo sąlygos, *plačiau aprašyta klinikinėje dalyje*). Atsižvelgiant, kad vaistinių preparatų įsigijimo ir skyrimo kaštai pirmaisiais ir sekančiais metais nesiskirs, vertinama, kad nėra tikslinga taikyti ilgalaikės perspektyvos ir KMA įtraukiami kaštai vienerių metų laikotarpiu. Apskaičiuojant dozės poreikį remiamasi Pareiškėjo pateiktais duomenimis apie Lietuvos pacientų svorį pagal amžių (tyrimas Lietuvoje), vaistinių preparatų charakteristikose nurodyta dozavimo informacija ir konfidencialiomis palyginamųjų kainomis su PGS (VLK duomenys). Tofacitinibo klinikinio veiksmingumo palyginimui su tocilizumabu Pareiškėjas pateikia netiesioginio palyginimo analizę. Atsižvelgiant, kad pagal klinikinius duomenis vertinama, jog tofacitinibo ir tocilizumabo sveikatai sukuriama nauda yra panaši, ekonominėje analizėje ICER (ir QALYS) nėra vertinami, laikomasi prielaidos, kad gydymo (sveikatos būklių) kaštai yra panašūs ir ekonominėje analizėje yra įtraukiami tik skirtumus lemiantys kaštai: vaistinių preparatų įsigijimo ir su tocilizumabo skyrimo forma susiję – skyrimo kaštai. Kiti kaštai analizėje neįtraukiami, taikant prielaidas, kad skirtumų tarp palyginamųjų patiriamų kaštų nėra (*plačiau aprašyta vertinimo protokole*).

Pagrindinis ekonominės analizės rezultatas

(vaistinių preparatų įsigijimo ir skyrimo kaštai vienerių metų laikotarpiu)

	Tofacitinibas	Tocilizumabas	Skirtumas
1) metodas: Įprastinė KMA	*** Eur.	*** Eur.	*** Eur. (**proc.)
2) metodas: Supaprastinta KMA	*** Eur.	*** Eur.	*** Eur. (***proc.)

*(1) kai skaičiuojami metiniai 2-18 m. amžiaus pacientų gydymo kaštai pagal svertinį vidurkį priklausomai nuo pacientų amžiaus pasiskirstymo (12-18 m. 61.8%, 6-≤12 m. 28.4% ir 2-≤6 m. 9.8%), bei (2) kai atsižvelgiama į pagrindinio tofacitinibo klinikinio tyrimo duomenis, kuriais remiantis vidutinis pacientų amžius – 11,9 m. (svoris – 40 kg), (*plačiau aprašyta protokole*).

Apibendrinant įprastinės atvejo analizės rezultatus, taikant tofacitinibo (teikiama Pareiškėjo) bei tocilizumabo konfidencialią kainą su nuolaida, apskaičiuoti tofacitinibo kaštai yra didesni pagal abu apskaičiavimo metodus: (1) kai skaičiuojami metiniai 2-18 m. amžiaus pacientų gydymo kaštai pagal svertinį vidurkį priklausomai nuo pacientų amžiaus pasiskirstymo, bei (2) kai atsižvelgiama į pagrindinio tofacitinibo klinikinio tyrimo duomenis, kuriais remiantis vidutinis pacientų amžius – 11,9 m. (svoris – 40 kg) ir kaštų mažinimas yra nepasiekiamas (tofacitinibo kaštai didesni atitinkamai *** ir *** Eur.). *Siekiant kaštų mažinimo, pagal gautus kaštų analizės rezultatus tofacitinibą lyginant su tocilizumabu, tofacitinibo kaštus reikalinga sumažinti *** proc.*

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę <input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje <input checked="" type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikiška praktika <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu:

34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl vertinimo išvadų nurodytų 33.3 papunktyje (žr. 6 skyrių) neatitikties 34.3 papunktyje išdėstytoms sąlygoms.