

25

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**G A U T A**  
20... m. 2018-10-24 men. d.  
Nr. 9-18598



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Advokatų kontora "Valiūnas ir partneriai Ellex"  
contact@valiunasellex.lt

2018-10-23

Nr. (1.2.10.3-3060) PR  
3060

Kopija:  
Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

I 2018-05-15 Nr. (1.2.10.3-25)10-3856

**STŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

**1. Bendroji informacija**

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

*XELJANZ* (tofacitinibas), 5mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Reumatoidinis artritas

XELJANZ kartu su metotreksatu (MTX) skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio sunkumo sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui (RA) gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligę eigą modifikuojančių vaistų buvo nepakankamas arba kai pacientas pastarųjų vaistų netoleruoja; MTX netoleravimo atveju arba jeigu tolesnis gydymas MTX netinkamas, XELJANZ gali būti vartojamas vienas.

Psoriazinis artritas

XELJANZ kartu su MTX skiriamas suaugusiems pacientams aktyviam psoriaziniam artritui (PsA) gydyti, jeigu atsakas į ankstesnį gydymą ligos eigą modifikuojančiu vaistu buvo nepakankamas arba kai pacientas to vaisto netoleruoja.

## 1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10- AM kodai)

Seropozityvus reumatoidinis artritas, kitas reumatoidinis artritas (TLK-10-AM kodas M05-M06).

Pastaba: Pareiškėjo siūloma kompensuoti indikacija neatitinka registruotos indikacijos. Siūlome rašyti Reumatoidinis artritas, M05-M06, ir nurodyti konkretų apribojimą pagal registruotą indikaciją.

## 1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

## 2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: selektyvieji imunosupresantai, ATC kodas – L04AA29

Veikimo mechanizmas

Tofacitinibas – tai stiprus selektyvusis JAK grupės kinazių inhibitorius. Atliekant imunofermentinius tyrimus nustatyta, kad tofacitinibas slopina JAK1, JAK2, JAK3 ir kiek silpniau – TyK2. Žmogaus ląstelėse tofacitinibas daugiausia slopina heterodimerinių citokinų receptorių signalų perdavimą per JAK3 ir (arba) JAK1 ir pasižymi funkciniu selektyvumu prieš citokinų receptorius, perduodančius signalus JAK2 poromis. Slopindamas JAK1 ir JAK3 tofacitinibas silpnina interleukinų (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ir I bei II tipo interferonų signalų perdavimo mechanizmus ir taip moduliuoja imuninį bei uždegiminį atsaką.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė – po 5 mg du kartus per parą.

## 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Tofacitinibas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu reumatoidiniam artritui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- **ORAL Strategy.** Fleischmann R. et al. *Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy) as 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet, 2017 Jul 29;390(10093):457-468.*
- **ORAL Step.** Burmester Gerd R. et al. *Tofacitinib (CP-690 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase III trial. Lancet, 2013 Feb 9;381(9865):451-460.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Baltų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<b>ORAL Strategy</b>	1			1	1		1	4
<b>ORAL Step</b>	1			1	1		1	4

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne 0 balu

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne 0 balu.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

**ORAL Strategy** – tai 1 metų trukmės, randomizuotas, dvigubai aklas, IIIb/IV fazės, kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, kurių atšakas į gydymą metotreksatu buvo nepakankamas. Tyrimu siekta patvirtinti, kad tiriamasis preparatas yra ne prastesnis (*non-inferior*) negu lyginamasis preparatas adalimumabas.

Tyrimo dalyvavo  $\geq 18$  metų tiriamieji, kuriems RA diagnozuotas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) 2010 m. kriterijus (aktyvus reumatoidinis artritas, kai negautas atsakas į prieš tai taikytą gydymą MTX).

Pacientai buvo randomizuoti (santykiu 1:1:1) į tris grupes: tofacitinibo monoterapija (5 mg du kartus) (T grupė), tofacitinibo (5 mg du kartus) ir metotreksato derinio (T+MTX) ir adalimumabo (40 mg injekcija po oda kas savaitę) ir metotreksato derinio (A+MTX).

Pagrindinė vertinamoji baigtis: ACR50 (American College of Rheumatology) atsakas – tiriamųjų dalis (%) po 6 ir 12 mėnesių gavusi 50% atsaką pagal ACR.

Antrinės vertinamosios baigtys: ACR 20 atsakas, ACR 50 atsakas, tiriamųjų dalis pasiekusių ligos remisiją pagal SDAI (supaprastintas ligos aktyvumo indeksas)  $\leq 11$ , CDAI (klinikinis ligos aktyvumo indeksas)  $\leq 10$ , DAS28-4(ESR) (ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius)  $< 3,2$ , DAS28-4 (CRP) (ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius)  $< 3,2$ .

#### Rezultatai

Į tyrimą įtraukti ir randomizuoti 1146 pacientai: T grupė, n=384, T+MTX grupė, n=376, ir A+MTX grupė, n=386.

Po 6 mėnesių ACR50 atsakas buvo gautas 147 T grupės tiriamiesiems (38%), 173 T+MTX grupės tiriamiesiems (46%) ir 169 A+MTX grupės tiriamiesiems (44%).

Po 12 mėnesių teigiamas ACR50 atsakas išliko 151 T grupės tiriamajam (39%), 179 T+MTX grupės tiriamiesiems (48%) ir 177 A+MTX grupės tiriamiesiems (46%).

Pagal ACR50 atsaką T+MTX buvo neprastesnis nei A+MTX: tiriamųjų dalies skirtumas, pagal ACR50 atsaką po 6 mėnesių, tarp T+MTX ir A+MTX grupių buvo 2% (98,34%, PI (-6)-11). Vertinant ACR50 atsaką tofacitinibo monoterapijos efektyvumas neprilygo T+MTX efektyvumui (skirtumas -8%; 98,34% PI (-16)-1) ir A+MTX (skirtumas -6%; 98,34% PI (-14)-3).

Antrinių vertinamųjų baigčių metu, po 6 mėnesių atsakas pagal ACR 20 ir ACR 70 T+MTX grupėje buvo neprastesnis lyginant su A+MTX tiriamųjų grupe. Atsakas išliko stabilus ir po 12 mėnesių. T grupėje gydymas buvo mažiau efektyvus už kombinuotą gydymą (T+MTX).

Po 6 mėnesių tiriamųjų dalis su ligos remisija pagal SDAI (supaprastintas ligos aktyvumo indeksas) buvo 167 T grupės tiriamiesiems (43%), 187 T+MTX grupės tiriamiesiems (50%) ir 182 A+MTX grupės tiriamiesiems (47%). Atsakas pagal SDAI išliko stabilus ir po 12 mėnesių.

Tiriamųjų dalis esančių remisijoje pagal CDAI, DAS-28 (ESR), DAS-28 (CRP) kriterijus abiejose kombinuotose (A+MTX ir T+MTX) grupėse buvo panaši ir didesnė už T grupės.

**ORAL Step** – tai 6 mėnesių trukmės, randomizuotas, dvigubai aklas, III fazės, placebo kontroliuojamas, parareolinių grupių klinikinis tyrimas. Tyrimo tikslas – įvertinti tofacitinibo klinikinį efektyvumą ir saugumą lyginant su placebo.

Tyrime dalyvavo 399 18 metų ar vyresni pacientai, kuriems RA diagnozuotas pagal JAV Reumatologijos kolegijos (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) 1987 m. kriterijus. Tiriamieji anksčiau buvo nesėkmingai gydyti vienu ar daugiau tumor nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriumi ir vartojantys MTX > 4 mėnesius iki tyrimo pradžios.

Pacientai santykiu 2:2:1:1 buvo randomizuoti į keturias grupes: tofacitinibo 5mg du kartus per dieną + MTX (1 grupė, n=133), tofacitinibo 10 mg du kartus per dieną + MTX (2 grupė, n=134) ir 2 lygias placebo+MTX grupes (3 ir 4 grupės, po n=66). Po 3 mėnesių vienai placebo grupei skirta tofacitinibo 5 mg + MTX (n=66), o kitai – tofacitinibo 10 mg + MTX (n=66) du kartus per dieną. Pirmų 3 mėnesių rezultatai pateikti kaip vienos placebo grupės: placebo + MTX (n= 132).

Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis (vertina hierarchiškai) sudaryta iš trijų dalių, o vertinimo rezultatai pateikti po 3 mėnesių:

- 1) ACR 20 (American College of Rheumatology) atsakas,
- 2) negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) ir
- 3) DAS28-4(ESR) (ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius) <3,2.

Antrinės vertinamosios baigtys: ACR50 atsakas, ACR70 atsakas, negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną HAQ-DI, DAS28-4(ESR) (ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius) <3,2, (vertinimas pagal antrines vertinamąsias baigtis buvo atlikas tyrimo pradžioje, 2 savaitę, 1, 2, 3, 4,5 ir 6 mėnesį).

#### Tyrimo pagrindinės vertinamosios baigties rezultatai:

Po 3 mėnesių ACR20 atsaką placebo grupėje buvo 24,4% (32 of 131), 1 grupėje- 41, 7% (55 iš 132 tiriamajam [95% PI vs placebo 6,06–28,41]; p=0,0024), 2 grupėje- 48,1% (64 iš 133 tiriamajam (95% PI vs placebo 12,45–34,92]; p<0,0001) tiriamųjų.

Patikimas atsakas į gydymą (pagal ACR20) 1 ir 2 grupėse buvo gautas jau 2 gydymo savaitę.

Negalios rodiklis pagal sveikatos būklės vertinimo klausimyną HAQ-DI po 3 mėnesių, vertinant pagal LSM skalę, 1 grupėje pasikeitė -0,43 (95% PI nuo -0,36 iki -0,15;  $p < 0,0001$ ), 2 grupėje -0,46 (95% PI nuo -0,38 iki -0,17; ( $p < 0,0001$ )), o placebo grupėje -0,18, lyginant su pradiniu lygiu. Atsakas (pagal LSM) skalę išliko stabilus ir 6 tyrimo mėnesį.

3 tyrimo mėnesį DAS28-4(ESR) (ligos aktyvumo rodiklis pagal 28 sąnarius) tikslinis rodiklis  $< 3,2$  1 grupėje buvo gautas 14,3% (17 iš 119) ( $p = 0,0138$ ), 2 grupėje - 20,8% (26 iš 125) ( $p = 0,0001$ ) ir placebo grupėje - 5% (6 iš 120) tiriamųjų.

#### Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai:

ACR 50 (American College of Rheumatology) atsakas po 3 mėnesių 1 grupėje buvo 35 iš 132 tiriamųjų (26,5%) ( $p < 0,0001$ ), o 2 grupėje 37 iš 133 tiriamųjų (27,8%) lyginant su placebo ( $p < 0,0001$ ). Patikimas atsakas gautas jau antrą tyrimo savaitę.

ACR 70 (American College of Rheumatology) atsakas po 3 mėnesių atsakas buvo gautas 18 iš 132 tiriamųjų (13,6%) 1 grupėje ( $p < 0,0001$ ) ir 14 iš 133 tiriamųjų (10,5%) 2 grupėje lyginant su placebo ( $p = 0,0017$ ). Patikimas atsakas pagal ACR70 1 ir 2 grupėse buvo pasiektas po 1 mėnesio.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

#### *ORAL Strategy*

Dėl nepageidaujamų reiškinių, gydymą nutraukė 86 tiriamieji iš 1146 (8%): 23 pacientai iš 384 (6%) vartojusių tofacitinibo monoterapiją, 26 pacientai (7%) iš 376 vartojusių tofacitinibo + MTX ir 36 pacientai (9%) iš 386 vartojusių adalimumabo + MTX. 2 pacientai (1%) iš 384 vartojusių tofacitinibo monoterapiją mirė. Nepageidaujamų reiškinių dažnis tarp grupių buvo panašus. Sunkių nepageidaujamų reiškinių pasitaikė daugiau tofacitinibo grupėje, tačiau dėl nepageidaujamų reiškinių dalyvavimą tyrime nutraukusių skaičius buvo didesnis adalimumabo + MTX grupėje.

Didžioji dalis nepageidaujamų reiškinių buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai pasitaikiusi ( $> 3,5\%$ ) nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija: 25 tofacitinibo grupės pacientams (7%), 37 tofacitinibo + MTX grupės tiriamiesiems (10%), 29 adalimumabo + MTX grupės tiriamiesiems (8%). ALT padidėjimas dažniau stebėtas adalimumabo + MTX grupėje, nazofaringitai dažniau stebėti tofacitinibo grupėje, o šlapimo takų infekcijų dažnis buvo panašus abiejose grupėse.

#### *ORAL Step*

3-6 tyrimo mėnesį nepageidaujamų reiškinių pasireiškė 167 tiriamiesiems iš 399 (41,9%), 16 iš jų patyrė sunkių reakcijų (4%).

Dažniausiai pasitaikiusios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3,3%), nazofaringitas (2,8%), bei bronchitas (2,3%).

Dėl nepageidaujamų reakcijų tyrimą nutraukė 14 tiriamųjų (3,5%).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi	7 □

nauju vaistiniu, pogrupiui	
Vaistinis preparatas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*Pridėtine terapine nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtine terapine nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Tofacitinibas yra stiprus selektyvusis JAK grupės kinazių inhibitorius. Tai nauja veiklioji medžiaga, reumatoidiniam artritui gydyti. Tofacitinibo kartu su metotreksatu skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligą modifikuojančiu vaistu buvo nepakankamas arba kai pacientas pastarųjų vaistų netoleruoja.

Pareiškėjo siūloma kompensuoti indikacija ne visai atitinka registruotą indikaciją. Siūlome rašyti Reumatoidinis artritas, M05-M06, ir nurodyti konkretų apribojimą pagal registruotą indikaciją.

Vertinimui pateikti dviejų klinikinių tyrimų rezultatai. *ORAL Strategy* klinikinio tyrimo metu nustatytas, kad tofacitinibo ir metotreksato derinio efektyvumas buvo neprastenis negu adalimumabo ir metotreksato derinio, tačiau tofacitinibo monoterapija nebuvo tokia pat efektyvi kaip deriniai.

*ORAL Step* klinikinio tyrimo trukmė tik trys mėnesiai, o RA vertinimo kriterijai pakankamai seni (pagal JAV Reumatologijos kolegijos 1987 m. kriterijus), todėl į šio tyrimo rezultatus neatsižvelgta nustatant terapinę naudą. Vaistas skirtas ilgalaikiam RA gydymui, todėl pareiškėjas turėtų pateikti ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenis.

Šiuo metu sergantiesiems reumatoidiniu artitu (RA) kompensuojami ligą modifikuojantys vaistiniai preparatai, biologiniai vaistai. todėl kai gydymas jais nepakankamai efektyvus ar pacientas jo netoleruoja, *tofacitinibas suteikia papildomą terapinę pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.*

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a> <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0380_Xeljanz_CL_Report.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0380_Xeljanz_CL_Report.pdf</a>  Patients with moderately to severely active RA in a similar manner to the tumour necrosis factor (TNF) alpha inhibitors.
SMC (Škotija)	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/">https://www.scottishmedicines.org.uk/</a>

	<p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/february-2018-decisions-news-release/">https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/february-2018-decisions-news-release/</a>  Tofacitinib (Xeljanz) was accepted for the treatment of severe rheumatoid arthritis in adults who have not responded to or are intolerant of other current treatments. As an oral treatment, tofacitinib offers an effective treatment as an alternative to other medicines that are given by injection or infusion.</p>
HAS (Prancūzija)	<p><a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/en/home-page?portal=r_1455081">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/en/home-page?portal=r_1455081</a>  <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/xeljanz_summary_ct16198.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/xeljanz_summary_ct16198.pdf</a></p> <p>XELJANZ does not provide any clinical added value** (CAV V) in the management of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adults who have had an inadequate response, or intolerance, to one or more DMARDs.</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p><a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/chapter/1-Recommendations</a></p> <p>Clinical trial evidence also shows that tofacitinib plus methotrexate is not worse in effectiveness than the biological DMARD adalimumab plus conventional DMARDs in people whose disease has responded inadequately to conventional DMARDs. Because there are no trials comparing tofacitinib with other biological DMARDs, the company did an indirect comparison. This shows that tofacitinib works as well as most of the biological DMARDs which NICE has already recommended in this indication.“</p>
TLV (Švedija)	<p><a href="https://www.tlv.se/in-english/medicines/pricing-and-reimbursement-of-medicines.html">https://www.tlv.se/in-english/medicines/pricing-and-reimbursement-of-medicines.html</a></p>
iQwig (Vokietija)	<p><a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>  Based on the data available for the studies ORAL STANDARD and ORAL STRATEGY, there was no hint of lesser benefit for patients ≤ 65 years, an added benefit of tofacitinib in comparison with the ACT (appropriate comparator therapy) is not proven.</p>

Viršininkas



Gintautas Barcys