

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-09-04

Nr. (118)AR-  
2421

UAB ELI LILLY LIETUVA  
adamaitis\_roland@lilly.com

į 2019 05 29

Nr.(1.210.3-  
25)10-3559

**SIŪLOMO 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

Olumiant (baricitinibas); plėvele dengtos tabletės; 2 mg ir 4 mg. ATC kodas – L04AA37

Dozavimas: rekomenduojama Olumiant dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. Vieną kartą per parą vartojama 2 mg dozė yra tinkama 75 metų ar vyresniems pacientams ir gali tikt pacientams, kurių anamnezėje buvo lėtinės ar pasikartojančios infekcinės ligos. Be to, 2 mg dozė vieną kartą per parą galima skirti pacientams, kuriems buvo pasiekta pastovi ligos aktyvumo kontrolė vartojant 4 mg dozė vieną kartą per parą ir kuriems tinka laipsniškas dozės sumažinimas

Veikimo mechanizmas: baricitinibas yra selektyvusis grįžtamasis Jano kinazių JAK1 ir JAK2 inhibitorius. Remiantis atskirų fermentų tyrimais, baricitinibas slopina JAK1, JAK2, tirozino kinazės 2 ir JAK3 aktyvumą. Jano kinazės (JAK) yra fermentai, kurie perduoda viduląstelinis signalus iš ląstelės paviršiuje esančių receptorių įvairiems kraujodaroje, uždegimo ir imuniniuose procesuose dalyvaujantiems citokinams ir augimo faktoriams. JAK, dalyvaudamos viduląsteliniam signalų perdavime, fosforilina ir aktyvina signalo tarpininkus ir transkripcijos aktyvintojus (angl., the signal transducer and activator of transcription (STAT), kurie sužadina genų raišką ląstelėje. Baricitinibas moduliuoja šį signalizavimo kelią, iš dalies slopindamas JAK1 ir JAK2 fermentinį aktyvumą, todėl sumažina STAT fosforilinimą ir aktyvinimą.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Olumiant skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kai jie netinkamai reagavo arba netoleravo vieno arba daugiau ligą modifikuojančiųjų vaistinių preparatų reumatoidiniam artritui gydyti. Olumiant galima skirti monoterapijai arba kartu su metotreksatu.

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

Reumatoidinis artritas (M05, M06). Taikomi apribojimai: jeigu yra nepalankios prognozės veiksmų

ir gydant pirmaeiliumi tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu ar tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistų deriniu gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto ar pastebimas ligos pablogėjimas.

TLK-10-AM kodai - M05, M06. Šiuo metu Lietuvoje kompensuojami ligos eigą modifikuojantys preparatai reumatoidiniam artritui gydyti pagal A ir C sąrašą:

- Azatioprinas
- Ciklofosfamidą
- Hidrochlorochinas
- Leflunomidą
- Metotreksatas
- Sulfasalazinas
- Adalimumabas
- Infliksimabas
- Etanerceptas
- Rituksimabas
- Tocilizumabas - gydymą pradėti ir tęsti gali tik gydytojas reumatologas. Šis vaistinis preparatas skiriamas, jei gydymas nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriais yra neveiksmingas arba kontraindikuotinas

### 1.3. Siūlomi apribojimai

Jeigu yra nepalankios prognozės veiksnių ir gydant pirmaeiliumi tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu ar tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistų deriniu gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto ar pastebimas ligos pablogėjimas.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or Adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2017;376:652-62;*
- *Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2016;374:1243-52.*
- *Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis 2017;76:88–95.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai					
	Ar tyrimas randomizuotas?	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?	Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?	Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma

	*	Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
RA-BEAM (2017)	1	1		1			1	4
RA-BEACON (2016)	1	1		1			1	4
RA-BUILD (2017)	1	1		1			1	4

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

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

### 3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

*RA-BEACON* – multicentrinis, randomizuotas 1:1:1, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo vertintas baricitinibo efektyvumas ir saugumas pacientams sergantiems aktyviu vidutinio sunkumo ar sunkiu reumatoidiniu artritu (RA). Tyrimo metu pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti tris grupes: 1 gr. (n=174) buvo skiriama 2 mg/d baricitinibo, 2 gr. (n=177) - 4 mg/d baricitinibo, 3 gr. – placebo (n=176). Kartu buvo leidžiama vartoti kitus medikamentus fiksuotomis dozėmis: sintetiniai ligą modifikuojantys vaistai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, kiti analgetikai, GKK ( $\leq 10$  mg prednizolono ar kito jo ekvivalento/d) arba sudėtinis gydymas šiais vaistais. Vertinamosios baigtys buvo vertintos po 12 sav. Tyrimo trukmė 24 sav.

#### Pacientų į tyrimą įtraukimo kriterijai:

- 18 metų ar vyresni pacientai, sergantys aktyviu vidutinio sunkumo ar sunkiu reumatoidiniu artritu;
- $\geq 6$  skausmingi sąnariai ir  $\geq 6$  patinę sąnariai;
- C reaktyvus baltymas daugiau 3 mg / L;
- neadekvatus atsakas į gydymą vienu ar daugiau TNF inhibitorių po daugiau kaip 3 mėnesių gydymo arba nepriimtini nepageidaujami poveikiai gydant TNF inhibitoriais;
- pacientai turėjo vartoti geriamus DMARDs mažiausiai 12 sav. ir stabili dozė turėjo būti mažiausiai 8 savaitės.

#### Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai;
- esanti ar neseniai buvusi kliniškai reikšminga infekcija

Pagrindinė vertinamoji baigtis - pacientų dalis (%), kuriems pasiekiamas ACR20 (angl. *American College of Rheumatology*) atsakas po 12 sav. ACR20 kriterijus apibūdinamas kaip  $\geq 20$  % sumažėjimas skaudamų ir sutinusių sąnarių bei  $\geq 20$  % pagerėjimas bent 3 ACR dalių: paciento skausmo vertinimas, bendrasis gydytojo vertinimas, paciento bendras ligos vertinimas, fizinės funkcijos pokyčiai (remiantis HAQ-DI indeksu) bei aktyvios uždegiminės fazės žymenys.

Antrinės vertinamosios baigtys - fizinės funkcijos pagerėjimas pagal HAQ-DI; ligos aktyvumo pokytis pagal DAS28-CRP; SDAI (angl. *Simplified Disease Activity Index*)  $\leq 3,3$  balo (ligos remisija).

Detalios pacientų charakteristikos prieš gydymą pateikiamos lentelėje apačioje:

2 tyrimas (n = 527)	(n = 174)	(n = 177)	(n = 176)
---------------------	-----------	-----------	-----------

RA-BEACON (2016)	Baricitinibas 2 mg	Baricitinibas 4 mg	Placebas
Amžius	55 metai	56 metai	56 metai
Lytis	79% moterys 21% vyrai	84% moterys 16% vyrai	82% moterys 18% vyrai
Reumatoidinio artrito trukmė	14 metų	14 metų	14 metų
Teigiamas anti-ciklinis citrulino peptido antikūnas (%)	71	67	71
Teigiamas reumatoidinis faktorius (%)	74	72	74
Anksčiau vartotų biologinių DMARDs skaičius (%)			
Viso	40	40	46
1	32	33	27
2	29	25	27
≥3			
TNF inhibitoriai	59	59	59
1	34	29	28
2	7	10	11
≥3			
Ne TNF inhibitoriai	26	24	21
1	8	8	9
2	6	6	6
≥3			
Patinę sąnariai iš 66 tirtų	19	16	17
Skausmingi sąnariai iš 68 tirtų	31	28	28
Bendro įvertinimo ir skausmo įvertinimo balai			
Gydytojų bendras vertinimas	67	67	67
Pacientų bendras vertinimas	67	66	66
Pacientų skausmo vertinimas	62	66	65
HAQ-DI balas	1,71	1,74	1,78
Didelio jautrumo CRP - mg/l	20	20	21
ESR — mm/h	45	48	47
DAS28-CRP	6,0	5,9	5,9
DAS28-ESR	6,7	6,6	6,6
Supaprastintas ligos aktyvumo indeksas (SDAI)	45	42	43

**Rezultatai:** vertinant pirminę vertinamąją baigtį (pacientų dalis, kuriems pasiekiamas ACR20 atsakas po 12 sav.), nustatyta, jog ACR20 kriterijus po 12 sav. baricitinibo 4 mg buvo pasiektas 55 % pacientų, o placebo gr. 27 % pacientų,  $p < 0,001$ . 2 mg baricitinibo grupė nebuvo lyginta su placebo. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis nustatyta, jog ligos aktyvumo sumažėjimas vertinant pagal DAS28-CRP statistiškai reikšmingai didesnis buvo baricitinibo 4 mg grupėje lyginant su placebo grupe: DAS28-CRP 3,2 balo ar mažesnis po 12 sav. baricitinibo 4 mg grupėje buvo nustatytas 32 % pacientų, skiriant placebo – 9 % pacientų,  $p < 0,0001$ . Nustatytas fizinės funkcijos pagerėjimas pagal HAQ-DI statistiškai reikšmingai didesnis buvo baricitinibo 4 mg grupėje lyginant su placebo grupe: HAQ-DI balo sumažėjimas 0,30 ar daugiau po 12 sav. baricitinibo 4 mg grupėje buvo nustatytas 54% pacientų, skiriant placebo – 35 % pacientų,  $p < 0,001$ . Vertinant ligos remisiją (SDAI  $\leq 3,3$  balo), statistiškai reikšmingo skirtumo tarp baricitinibo 4 mg grupės ir placebo grupės po 12 sav. nebuvo nustatyta,  $p = 0,14$ .

#### Pastaba Nr. 1

Remiantis pateiktais baricitinibo skyrimo apribojimais “baricitinibas skiriamas, jeigu yra nepalankios prognozės veiksnių ir gydant pirmaeiliumi tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu ar tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančių vaistų deriniu gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto ar pastebimas ligos pablogėjimas”, baricitinibas turėtų būti skiriamas antraeiliam gydymui po tradicinių sintetinių ligą modifikuojančių vaistų ar jų derinių. Tačiau į RA-BEACON tyrimą įtraukti pacientai, kurie anksčiau buvo gavę nuo 1 iki  $\geq 3$  skirtingų terapijų gydymą. Remiantis pateiktu klinikinio tyrimo priedu, TNF inhibitorius buvo gavę nuo 98-100 % visų tiriamųjų, kitus preparatus, ne TNF inhibitorius (abataceptas, tocilizumabas, rituksimabas) gavo nuo 35 – 40 %. Taip pat 8 – 11 % pacientų buvo gavę iš viso RA indikacijai neregistruotus medikamentus (tabalumabas, okrelizumabas, ofatumumabas, iksekizumabas ir kt.). Taip pat atkreipiamas dėmesys, jog nėra palyginti 2 mg baricitinibo gr. rezultatai su placebo ir duomenų apie šios dozuotės efektyvumą nepakanka. Remiantis preparato charakteristikos santrauka (PCS), 75 metų ar vyresniems pacientams rekomenduojama kaip tik 2 mg/d dozuotė bei po ilgesnio gydymo laikotarpio gali būti 4 mg baricitinibo sumažinta iki 2 mg/d. Į tyrimą įtraukta labai įvairi vartotų medikamentų prasme populiacija, todėl nėra aiškus baricitinibo terapinis efektas remiantis anksčiau paminėta skyrimo sąlyga.

*RA-BEAM* – tai multicentrinis, randomizuotas 3:3:2, dvigubai aklas, aktyviai ir placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas palyginti baricitinibo ( $n=487$ ) efektyvumą ir saugumą su placebo ( $n=488$ ) bei adalimumabu ( $n=330$ ). Į tyrimą įtraukti pacientai, sergantys aktyviu vidutinio sunkumo ar sunkiu reumatoidiniu artritu (RA), kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į metotreksatą bei anksčiau negydyti biologiniais DMARDs. Tyrimo metu buvo skiriamas baricitinibas 4 mg/d, placebo – placebo grupėje bei adalimumabas 40 mg po oda kas antrą savaitę adalimumabo grupėje. Kartu visose grupėse buvo leidžiama vartoti kitus medikamentus fiksuotomis dozėmis: sintetiniai ligą modifikaujantys vaistai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, kiti analgetikai, GKK ( $\leq 10$  mg prednizolono ar kito jo ekvivalento/d) arba buvo galimas sudėtinis gydymas šiais vaistais. Po 24 sav. placebo grupės pacientai buvo pervesti į gydymą baricitinibu 4 mg/d. Tyrimo trukmė buvo 52 sav. Vertinamosios baigtys buvo vertintos 12 gydymo savaitę.

#### Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- 18 metų ar vyresni pacientai, sergantys aktyviu vidutinio sunkumo ar sunkiu reumatoidiniu artritu;
- $\geq 6$  skausmingi sąnariai ir  $\geq 6$  patinę sąnariai;
- C reaktyvus baltymas daugiau 6 mg / L;

- neadekvatus atsakas į gydymą Methotrexatum (gydymas taikytas ne mažiau 12 savaičių tame tarpe ne mažiau 8 savaičių stabiliomis dozėmis 15-25 mg per savaitę;
- 3 ar daugiau sąnarių erozijų arba viena ar daugiau sąnarių erozijų ir seropozityvumas reumatoidinio faktoriaus arba anti-citrullinuotų peptidų antikūnams.

**Neįtraukimo kriterijai:**

- ankstesnis gydymas biologiniais DMARDs;
- nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai;
- esanti ar neseniai buvusi kliniškai reikšminga infekcija.

**Pagrindinė vertinamoji baigtis** - pacientų dalis, (%) kuriems pasiekiamas ACR20 atsakas po 12 sav. **lyginant placebo grupę su baricitinibo grupe**. ACR20 kriterijus apibūdinamas kaip  $\geq 20\%$  sumažėjimas skaudamų ir sutinusių sąnarių bei  $\geq 20\%$  pagerėjimas bent 3 ACR dalių: paciento skausmo vertinimas, bendrasis gydytojo vertinimas, paciento bendras ligos vertinimas, fizinės funkcijos pokyčiai (remiantis HAQ-DI indeksu) bei aktyvios uždegiminės fazės žymenys.

**Antrinės vertinamosios baigtys - ACR20 atsakas (%) po 12 sav. siekiant įrodyti, jog baricitinibas yra ne prastesnis nei adalimumabas (non-inferior) lyginant adalimumabą su baricitinibu (Niriba 12 %)**, ligos aktyvumo pokytis pagal DAS28-CRP; fizinės funkcijos pagerėjimas pagal HAQ-DI; SDAI (angl. *Simplified Disease Activity Index*) (ligos remisija); radiologinis sąnarių pažeidimo progresavimas po 24 sav. nuo gydymo pradžios, kuris vertintas remiantis van der Heijde-Sharp modifikuotu vertinimu (mTSS rezultatai gali svyruoti nuo 0 – 448 balų). Didesni balai rodo didesnę radiologinį sąnarių pažeidimą..

Pacientų detalesnės charakteristikos prieš pradėdant gydymą pateikiamos lentelėje:

Pradinės charakteristikos	Randomizuota grupė A	Randomizuota grupė B	Randomizuota grupė C
1 tyrimas (n = 1307) RA-BEAM (2017)	(n = 487) Baricitinibas	(n = 488) Placebas	(n = 330) Adalimumabas
Amžius	54 metai	53 metai	53 metai
Lytis	77% moterys 23% vyrai	78% moterys 22% vyrai	76% moterys 24% vyrai
Reumatoidinio artrito trukmė	10 metų	10 metų	10 metų
Teigiamas anti-ciklinis citrulino peptido antikūnas (%)	88	87	89
Teigiamas reumatoidinis faktorius (%)	90	92	91
$\geq 3$ sąnarių erozijų (%)	76	76	75
mTTS vienetai	43	45	44
Erozijos balas	25	27	26
Sąnario susiaurėjimo balas	17	18	18
Patinę sąnariai iš 66 tirtų	15	16	15
Skausmingi sąnariai iš 68 tirtų	23	23	23
Bendro įvertinimo ir skausmo įvertinimo balai			
Gydytojų bendras vertinimas	66	64	65
Pacientų bendras vertinimas	63	61	64
Pacientų skausmo vertinimas	62	60	61
HAQ-DI balas	1,57	1,55	1,59

Didelio jautrumo CRP - mg/l	22	20	22
ESR — mm/h	49	49	48
DAS28-CRP	5,8	5,7	5,8
DAS28-ESR	6,5	6,4	6,4
Supaprastintas ligos aktyvumo indeksas (SDAI)	40	40	40

#### Rezultatai:

Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį (ACR20 atsakas po 12 sav.) nustatyta, jog baricitinibo 4 mg grupėje statistiškai reikšmingai didesnis ACR20 atsakas nei placebo grupėje: skiriant gydymą baricitinibu 4 mg atsakas buvo pasiektas 70 % pacientų, o placebo grupėje 40 % pacientų;  $p < 0,0001$

Vertinant antrines vertinamąsias baigtis nustatyta, jog statistiškai reikšmingai didesnis ACR20 atsakas po 12 sav. buvo baricitinibo 4 mg grupėje lyginant su adalimumabo grupe: 70 % vs. 61 %, atitinkamai;  $p = 0,014$ . Ligos aktyvumo sumažėjimas vertinant pagal DAS28-CRP statistiškai reikšmingai didesnis buvo baricitinibo grupėje lyginant su placebo grupe ir lyginant su adalimumabo grupe: skiriant baricitinibą DAS28-CRP pokytis buvo -2,24 balo, skiriant adalimumabą pokytis buvo -1,95 balo, skiriant placebo pokytis buvo -0,98 balo.

Fizinės funkcijos pagerėjimas pagal HAQ-DI statistiškai reikšmingai didesnis buvo baricitinibo grupėje lyginant su placebo grupe: HAQ-DI balo sumažėjimas 0,30 ar daugiau po 12 sav. skiriant baricitinibą buvo nustatytas 68% pacientų, skiriant placebo – 46% pacientų ( $p < 0,001$ ). Tarp adalimumabo ir baricitinibo grupių statistiškai reikšmingo HAQ-DI balų pokyčio nustatyta nebuvo. Vertinant ligos remisiją (SDAI  $\leq 3,3$  balo), baricitinibo grupėje po 12 sav. SDAI  $\leq 3,3$  balo pokytis buvo nustatytas 8% pacientų, placebo 2% pacientų ( $p < 0,001$ ). Statistiškai reikšmingo SDAI  $\leq 3,3$  balo pokyčio nebuvo nustatyta tarp baricitinibo 8 % ir adalimumabo 7 % grupių. Modifikuoto bendrojo Sharp balo vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, po 24 sav. baricitinibo grupėje buvo 0,41 balo, placebo grupėje placebo 0,90 balo,  $p < 0,001$ . Statistiškai reikšmingo modifikuoto bendrojo Sharp balo pokyčio tarp adalimumabo ir baricitinibo grupių nustatyta nebuvo.

#### **Pastaba Nr. 2**

Tarnyba atkreipia dėmesį, jog pasirinkta pagrindinė baigtis yra pacientų dalis, (%) kuriems pasiekiamas ACR20 atsakas po 12 sav. lyginant placebo grupę su baricitinibo grupe. Tačiau su aktyviu gydymu palyginimas atliktas vertinant kaip antrinę vertinamąją baigtį. Taip pat šiame tyrime nėra duomenų apie baricitinibo 2 mg dozės efektyvumą, nes palyginimai atlikti tik su baricitinibo 4 mg dozuote. Remiantis preparato charakteristikos santrauka (PCS), 2 mg rekomenduojama skirti 75 metų ar vyresniems pacientams, be to, 2 mg dozę vieną kartą per parą galima skirti pacientams, kuriems buvo pasiekta pastovi ligos aktyvumo kontrolė vartojant 4 mg dozę vieną kartą per parą ir kuriems tinka laipsniškas dozės sumažinimas. Taip pat šiame tyrime trūksta pacientų pogrupio, kurie netoleravo metotreksato ar kito sintetinio DMARD.

*RA-BUILD* – tai multicentrinis, randomizuotas 1:1:1, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas įvertinti baricitinibo 2 mg ( $n=229$ ) ir 4 mg ( $n=227$ ) efektyvumą ir saugumą lyginant su placebo ( $n=228$ ). Į tyrimą įtraukti pacientai, sergantys aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į gydymą arba kurie netoleravo 1 ar daugiau įprastų sintetinių DMARDs bei negydyti biologiniais vaistinėmis preparatais bDMARDs. Į tyrimą įtrauktiems pacientams kiekvieną dieną buvo skiriamas baricitinibas 2 mg ar 4 mg arba placebo. Kartu visose grupėse buvo leidžiama vartoti GKK ( $\leq 10$  mg prednizolono ar kito jo ekvivalento/d). Pacientai taip

pat visose grupėse vartojo  $\geq 1$  sintetinius DMARDs. Tyrimo trukmė buvo 24 sav., vertinamosios baigtys vertintos po 12 sav. nuo tyrimo pradžios.

Itraukimo į tyrimą kriterijai:

- 18 metų ar vyresni pacientai, sergantys aktyviu reumatoidiniu artritu;
- $\geq 6$  skausmingi sąnariai ir  $\geq 6$  patinę sąnariai;
- C reaktyvus baltymas daugiau 3 mg / L;
- neadekvatus atsakas į gydymą vienu ar daugiau sintetiniu DMARDs po daugiau kaip 12 savaičių gydymo (ne mažiau 8 sav. stabiliomis dozėmis) arba DMARDs netoleravimas.

Neįtraukimo kriterijai:

- ankstesnis gydymas biologiniais DMARDs;
- nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai;
- esanti ar neseniai buvusi kliniškai reikšminga kita liga tame tarpe ir infekcija.

Pagrindinė vertinamoji baigtis - pacientų dalis (%), kuriems pasiekiamas ACR20 atsakas po 12 sav.

Antrinės vertinamosios baigtys - ligos aktyvumo pokytis pagal DAS28-CRP; fizinės funkcijos pagerėjimas pagal HAQ-DI; SDAI (angl. *Simplified Disease Activity Index*) (ligos remisija); radiologinis sąnarių pažeidimo progresavimas.

Pacientų charakteristikos prieš gydymą pateiktos lentelėje:

3 tyrimas (n = 684) RA-BUILD (2017)	(n = 229) Baricitinibas 2 mg	(n = 227) Baricitinibas 4 mg	(n = 228) Placebas
Amžius	52 metai	52 metai	51 metai
Lytis	80% moterys 20% vyrai	82% moterys 18% vyrai	83% moterys 17% vyrai
Reumatoidinio artrito trukmė	8 metai	8 metai	7 metai
Teigiamas anti-ciklinis citrulino peptido antikūnas (%)	74	72	75
Teigiamas reumatoidinis faktorius (%)	77	76	75
$\geq 1$ sąnarių erozijos (%)	71	75	75
mTTS vienetai	40	40	31
Erozijos balas	24	23	19
Sąnario susiaurėjimo balas	18	18	14
Ankstesni įprastiniai sintetiniai DMARDs (%)			
1	45	43	42
2	27	20	36
$\geq 3$	27	26	22
Patinę sąnariai iš 66 tirtų	14	14	13
Patinę sąnariai iš 28 tirtų	10	10	10
Skausmingi sąnariai iš 68 tirtų	24	24	24
Skausmingi sąnariai iš 28 tirtų	14	14	14



Bendro įvertinimo ir skausmo įvertinimo balai			
Gydytojų bendras vertinimas	17	18	17
Pacientų bendras vertinimas	20	22	21
Pacientų skausmo vertinimas	21	22	23
HAQ-DI balas	1,51	1,55	1,50
Didelio jautrumo CRP - mg/l	18	14	18
ESR — mm/h	44	41	44
DAS28-CRP	5,6	5,6	5,5
DAS28-ESR	6,3	6,3	6,2
Supaprastintas ligos aktyvumo indeksas (SDAI)	38	38	37

#### Rezultatai:

Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį (ACR20 atsakas po 12 sav.) nustatyta, jog statistiškai reikšmingai ACR20 atsakas baricitinibo 4 mg grupėje buvo didesnis lyginant su placebo grupe: baricitinibo grupėje šį atsaką pasiekė 62 % pacientų, placebo – 39 % pacientų;  $p < 0,001$ .

Vertinant ligos remisiją (SDAI  $\leq 3,3$  balo), baricitinibo grupėse (tiek 4 mg, tiek 2 mg) po 12 sav. SDAI  $\leq 3,3$  balo buvo nustatytas 9 % pacientų, skiriant placebo 1% pacientų ( $p < 0,001$ ). Vertinant radiologinį sąnarių pažeidimo progresavimą po 24 sav., modifikuoto bendrojo Sharp balo vidutinis pokytis, baricitinibo 4 mg grupėje buvo 0,15 balo, baricitinibo 2 mg grupėje 0,33 balo ir placebo grupėje 0,70 balo,  $p < 0,001$ .

#### **Pastaba Nr. 3**

Remiantis pateiktais baricitinibo skyrimo apribojimais, preparatas turėtų būti skiriamas antraeiliam vidutinio sunkumo ar sunkiam RA gydyti kai nepadeda gydymas tradiciniu sintetiniu DMARD ar jų deriniais. Šiuo metu Lietuvoje remiantis 2018-02-15 įsakymu Nr. V-181 patvirtintu „Reumatoidinio artrito gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašu“, antraeiliam RA gydymui skiriami bDMARD, pradedant gydymą nuo TNF alfa inhibitorių. Pagal pateiktą RA-BUILD klinikinį tyrimą baricitinibo terapinė vertė nėra aiški, kadangi aktyvaus palyginamojo gydymo taikyta nebuvo, preparatas buvo lygintas su placebo. Taip pat Tarnyba atkreipia dėmesį, jog į šį tyrimą buvo įtraukta visose trijose tyrimo grupėse apie 42 – 45 %, kurie buvo gydyti tik vienu sintetiniu DMARD neskiriant kelių sintetinių DMARD derinio. Taip pat tyrime trūksta baricitinibo efektyvumo vertinimo pacientų pogrupiui, kurie netoleravo metotreksato ir jiems baricitinibas būtų skiriamas kaip monoterapija.

#### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

RA-BEACON klinikiniame tyrime (vertinant nuo 0 iki 24 gydymo savaitės) sunkių nepageidaujamų reakcijų (%) placebo gr. buvo stebėta 7 %, baricitinibo 2 mg gr. 4 %, baricitinibo 4 mg gr. 10 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos visose grupėse buvo: infekcijos, kurios pasireiškė 31 % placebo gr. pacientų, 44 % baricitinibo 2 mg gr. pacientų ir 40 % baricitinibo 4 mg gr. pacientų. Herpes zooster infekcija stebėta 1 % placebo ir baricitinibo 2 mg gr. pacientams bei 4 % baricitinibo

4 mg gr. pacientams. *RA-BEAM* klinikiniame tyrime (vertinant nuo 0 iki 24 gydymo savaitės) sunkių nepageidaujamų reakcijų (%) placebo gr. stebėta 5 %, baricitinibo gr. 5 %, adalimumabo gr. 2 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos visose grupėse buvo infekcijos, kurios pasireiškė 27 % placebo gr. pacientų, 36 % baricitinibo gr. pacientų ir 33 % adalimumabo gr. pacientų. Taip pat stebėti laboratoriniai pokyčiai: mažo tankio lipoproteinų koncentracijos pokytis nuo gydymo pradžios iki 24 sav. ženkliai didesnis buvo baricitinibo gr. –  $16 \pm 1$  mg/dl, placebo gr. –  $-3 \pm 1$  mg/dl, adalimumabo gr. –  $7 \pm 1$  mg/dl. Kreatinino fosfokinazės padidėjimas taip pat ženkliai didesnis buvo baricitinibo gr. po gydymo –  $54 \pm 3$  IU/l, placebo gr. –  $5 \pm 4$  IU/l, adalimumabo gr.  $22 \pm 4$  IU/l. *RA-BUILD* klinikinio tyrimo saugumo duomenys ženkliai nesiskiria nuo pirmųjų dviejų tyrimų.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i> ) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i> ) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i> ), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i> ), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i> ) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 <input type="checkbox"/>
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 <input type="checkbox"/>

#### 4. Išvada

Baricitinibas yra selektyvusis grįžtamasis Jano kinazių JAK1 ir JAK2 inhibitorius, skirtas gydyti suaugusius pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kai jie netinkamai reagavo arba netoleravo vieno arba daugiau ligą modifikuojančiųjų vaistinių preparatų reumatui gydyti.

Remiantis pateiktais klinikiniais tyrimais (RA-BEAM, RA-BEACON, RA-BUILD) nustatyta, jog baricitinibo terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu įrodyta, jog baricitinibas yra neprastesnis (angl. *non-inferior*) prieš aktyvų palyginamąjį gydymą (šiuo atveju adalimumabą). Nustatoma terapinė vertė 10 balų.


Taip pat atkreipiamas dėmesys, jog visuose trijuose klinikiuose tyrimuose pasirinkta pagrindinė vertinamoji baigtis – aktyvaus reumatoidinio artrito simptomų ir požymių sumažėjimas bent 20 % nuo gydymo pradžios (ACR20 atsakas) nėra svarus ir pakankamas rodmuo preparato terapinio efektyvumo vertinimo kontekste. Vertėtų apsvarstyti tokias pirmines vertinamasias baigtis kaip DAS-28 arba SDAI. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad baricitinibas neturėtų būti skiriamas kaip monoterapija pacientams, kurie netoleravo gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kadangi klinikiame tyrimo RA-BEAM tokio pacientų pogrupio nebuvo.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>There is no direct evidence to suggest that baricitinib offers clinical benefit over tofacitinib or other existing bDMARDs.</p> <p>CDEC noted limitations associated with the manufacturer-submitted NMA: heterogeneity of study designs and populations and omission of any harms analysis. Therefore, interpretation of the NMA findings on the comparative efficacy of baricitinib with other DMARDs should be considered with caution. CDEC noted that in both the BEACON and BUILD trials, there was no subgroup analysis performed for patients with prior MTX intolerance. This was considered a clinically important evidence gap by CDEC given that baricitinib is indicated for use as monotherapy.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0597%20Olumiant%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20for%20posting.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0597%20Olumiant%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20for%20posting.pdf</a></p>
SMC (Škotija)	<p>However, regulatory advice on the appropriate outcomes for studies of DMARD may be changing towards the use of outcomes that measure low disease activity or remission. It was noted by the EMA that ACR20, which represents a change from baseline in signs and symptoms of at least 20%, was a low target in view of the efficacy of available DMARDs, may not be appropriately sensitive to detect a treatment effect due to high placebo response rates, and 20% change may represent a small absolute difference in patients with at least moderately severe RA. Low disease activity and remission outcomes were considered to have clearer clinical relevance and were taken into account during the EMA review of efficacy. As these outcomes were achieved throughout the baricitinib studies, issues around choice of primary outcome were not raised.</p> <p>Clinical experts consulted by SMC consider that baricitinib is a therapeutic advance due to its novel mechanism of action and oral route of administration, which may have advantages for the patient and service compared with biologic medicines, which are administered parenterally by intravenous or subcutaneous injection. They suggest</p>

	<p>that it may be used initially as a third or later-line biologic therapy, but may be used earlier in the treatment pathway in the future.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricitinib_olumiant_final_august_2017_amended_030916_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1294/baricitinib_olumiant_final_august_2017_amended_030916_for_website.pdf</a></p>
HAS (Prancūzija)	<p>Paraiškos pateikta nėra</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=brigatinib&amp;tmpParam=&amp;opSearch=&amp;portal=prd1_2986155">https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=brigatinib&amp;tmpParam=&amp;opSearch=&amp;portal=prd1_2986155</a></p>
NICE (Jungtinė Karalystė)  2017 m. ruggjūčio mėn.	<p>Clinical trials showed baricitinib plus conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) to be more effective than conventional DMARDs alone for treating severe active rheumatoid arthritis that has not responded adequately to conventional or biological DMARDs. Some trial evidence also suggests that in people who have not previously had DMARDs, baricitinib works as well when taken alone as it does when taken with conventional DMARDs.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/resources/baricitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82604908915909">https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/resources/baricitinib-for-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82604908915909</a></p>
TLV (Švedija)	<p>Vertinimo pateikta nėra</p> <p><a href="https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=olumiant&amp;startAtHit=20">https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=olumiant&amp;startAtHit=20</a></p>
iQwig (Vokietija)	<p>Overall, there is neither an advantage nor a disadvantage on the basis of the mITT population of baricitinib + MTX compared to adalimumab + MTX</p> <p><a href="https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html">https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html</a></p>

Viršininko pavaduotojas,  
laikinai vykdantis viršininko funkcijas

 Žydrūnas Martinėnas