



Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Vaistų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo  
komisijai

2020-01-15 Nr. 11.11/AR-73  
I 2019-11-15 Nr. SAM-S19-031

Kopija:

Eli Lilly Lietuva, UAB  
adomaitis\_roland@lilly.com

**DĖL GAUTO PAPILDOMO PAAIŠKINIMO VAISTINIO PREPARATO OLUMIANT  
(BARICITINIBAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „Eli Lilly Lietuva“ (toliau – Pareiškėjas) 2019-11-15 raštą Nr. SAM-S19-031, kuriame Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos 2019-09-04 d. nustatyta terapine verte bei pateikia argumentus. Pirminio vertinimo metu *Olumiant* terapinė vertė buvo įvertinta 10 balų: remiantis pateiktais klinikiniais tyrimais (RA-BEAM, RA-BEACON, RA-BUILD) nustatyta, jog baricitinibo terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu įrodyta, jog baricitinibas yra neprastesnis (angl. *non-inferior*) prieš aktyvų palyginamąjį gydymą (šiuo atveju adalimumabą). Nustatyta terapinė vertė buvo 10 balų.

Preparatas *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. Taikomi apribojimai: jeigu yra nepalankios prognozės veiksnių ir gydant pirmaeiliu tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu ar tradicinių sintetinių ligą modifikuojančių vaistų deriniu gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto ar pastebimas ligos pablogėjimas, TLK-AM-10 M05, M06.

2019-11-15 d. Pareiškėjas rašte (Nr. SAM-S19-03) nesutiko su pirminio vertinimo metu nustatyta terapine verte ir pateikė argumentus:

Pareiškėjas teigia, jog klinikiniame tyrime RA-BEAM buvo įrodytas baricitinibo 4 mg dozės pranašumas prieš adalimumabą vertinant pagal ACR20/50/70 kriterijų (atitinkamai  $p \leq 0,005$ ,  $p \leq 0,01$  ir  $p \leq 0,05$ ) atsako į gydymą dažnius 12-ąją gydymo savaitę.

Taip pat Pareiškėjas teigia, jog baricitinibo 4 mg dozė buvo pranašesnė prieš adalimumabą vertinant pagal DAS28-CRP, SDAI ir CDAI kriterijus, rodančius ligos aktyvumą, kuris buvo vertintas 12-ąją, 24-ąją bei 52-ąją savaitėmis.

Taip pat teigiama, jog 4 mg baricitinibas reikšmingai pagerino tiriamųjų pacientų fizinę funkciją (atsižvelgiant į įvertinimą pagal Sveikatos vertinimo klausimyną be negalios indekso (angl. *Health Assessment Questionnaire without Disability index*, HAQ-DI) 12-ąją 24-ąją bei 52-ąją savaitėmis.

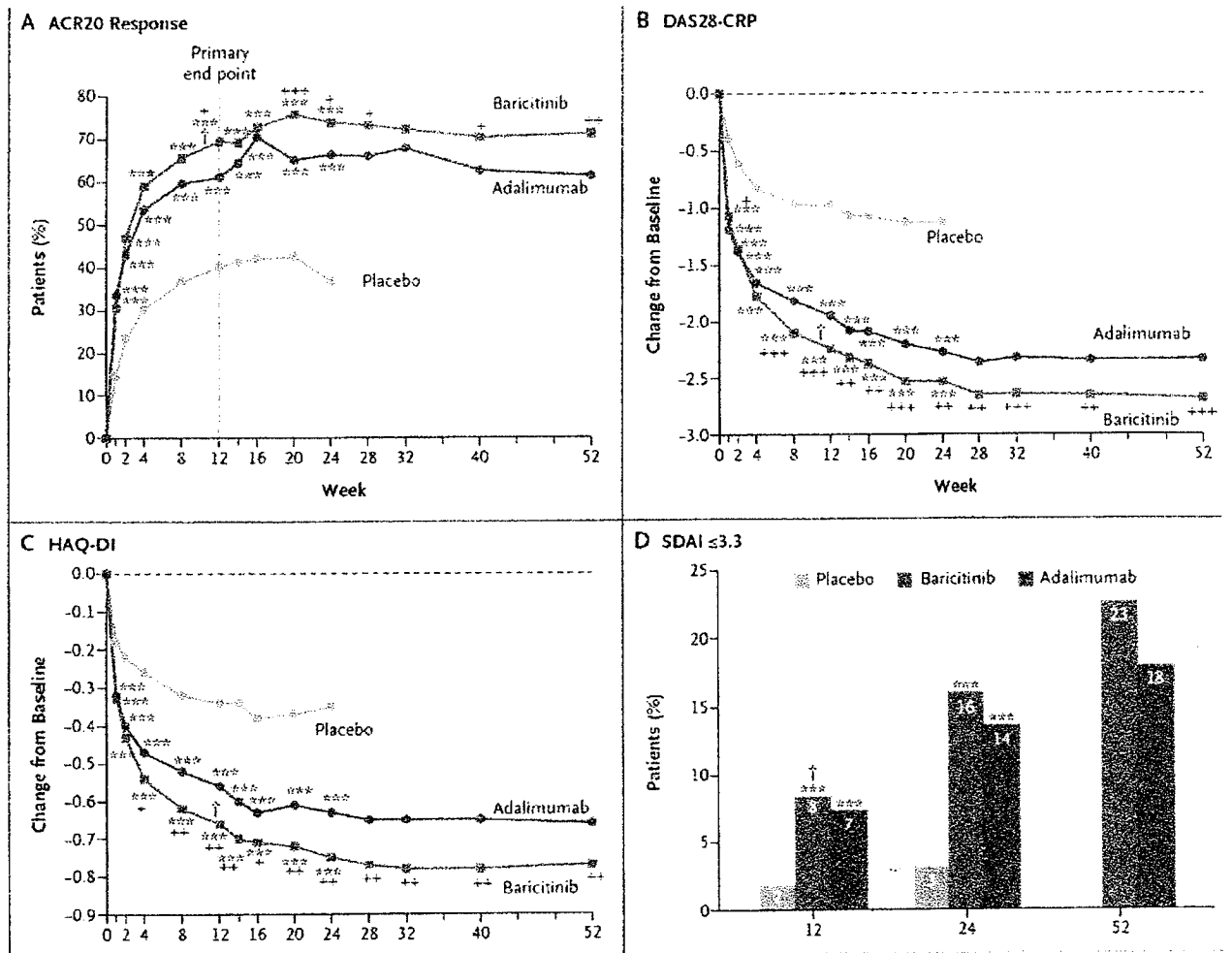
Tarnyba įvertinusi Pareiškėjo argumentus dar kartą primena, jog RA-BEAM klinikiniame tyrime pasirinkta **pagrindinė vertinamoji** baigtis, į kurią suprojektuota didžiausia statistinė galia, lemianti klinikinio tyrimo patikimumą, šiuo atveju ši baigtis buvo ACR20 kriterijaus pokytis 12-ąją gydymo savaitę siekiant įrodyti, jog baricitinibas 4 mg yra pranašesnis (angl. *superior*) prieš placebo. Šiame tyrime tai pavyko įrodyti: ACR20 kriterijaus pokytis statistiškai reikšmingai didesnis buvo baricitinibo 4 mg grupėje lyginant su placebo 12-ąją gydymo savaitę: skiriant gydymą baricitinibu 4 mg atsakas buvo pasiektas 70 % pacientų, o placebo grupėje 40 % pacientų;  $p < 0,0001$ . Taip pat atkreipiamas dėmesys, jog gautos

**Antrinė vertinamoji baigtis** buvo ACR20 kriterijaus pokytis po 12 sav. lyginant baricitinibą su adalimumabu. RA-BEAM klinikiniame tyrime buvo įrodyta, jog baricitinibas yra **neprastesnis** (angl. *non-inferior*) nei adalimumabas – suplanuotame prieš tyrimą statistinės analizės plane buvo numatyta įrodyti, jog baricitinibas yra neprastesnis nei adalimumabas pasirenkant NI ribą 12 proc. Pasiekus šią ribą, buvo apsibrėžta, jog bus tęsiama statistinė analizė siekiant įrodyti, jog baricitinibas yra pranašesnis negu adalimumabas. Gauti ACR20 pokyčio rezultatai buvo 70 % baricitinibo 4 mg grupėje ir 61 % adalimumabo grupėje (95 % PI 2% -15 %). Remiantis pasirinktu statistiniu planu, šis skirtumas galėjo įrodyti baricitinibo pranašumą (angl. *superiority*) prieš adalimumabą pagal ACR20 kriterijų. Teigti, jog baricitinibas įrodė pranašumą prieš adalimumabą vertinant pagal ACR/50/70 kriterijus nors ir gautos  $p$  reikšmės atitinkamai yra  $p \leq 0,01$  ir  $p \leq 0,05$  negalima, kadangi nebuvo atlikta daugybinio tarpusavio testavimo (angl. *multiple testing*), gautos  $p$  reikšmės yra tik nominalinės vertės.

**Dėl kitų antrinių vertinamųjų baigčių** - Tarnyba sutinka, jog buvo įrodytas baricitinibo pranašumas prieš adalimumabą vertinant pagal kelias antrines vertinamąsias baigtis: 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 ( $p < 0,001$ ). HAQ-DI validuoto klausimyno balų skaičius gali svyruoti nuo 0 – 3 balų: balai nuo 0 – 1 atspindi silpną ar vidutinį fizinės funkcijos sutrikimą, 1-2 – vidutinį ar sunkų, o 2 – 3 sunkų fizinės funkcijos sutrikimą. Yra nustatyta, jog bent minimalus kliniškai reikšmingas pokytis nustatomas tuomet, kai yra bent 0,22 balų pokytis (1). Tarp adalimumabo ir baricitinibo grupių 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis nustatytos  $p$  reikšmės buvo  $p \leq 0,05$  ir  $p \leq 0,01$ , atitinkamai, tačiau šios reikšmės gautos be daugybinio statistinio testavimo (angl. *multiple testing*), todėl yra tik nominalinės vertės ir pranašumo prieš palyginamąjį gydymą neįrodo. RA-BEAM klinikinio tyrimo HAQ-DI rezultatai pateikiami grafike apačioje (1 pav.).

Vertinant ligos remisiją pagal SDAI (angl. *Simplified Disease Activity Index*) (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 (1 pav. pavaizduota pirminės ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai)



**Pav. 1 Pirminės ir antrinės baigčių rezultatai.** Trys žvaigždutės atspindi  $p < 0,001$  adalimumabo ar baricitinibo palyginimą su placebo. Vienas pliusas atspindi  $p \leq 0,05$  adalimumaba lyginant su baricitinibu, du pliusai  $p \leq 0,01$  ir trys pliusai  $p \leq 0,001$  adalimumabą lyginant su baricitinibu be daugybinio testavimo (angl. *multiple testing*)

**Dėl baricitinibo 4 mg dozuotės, kuri tik viena buvo įtraukta į RA-BEAM klinikinį tyrimą** - Preiškėjas teigia, jog tiek baricitinibo 4 mg, tiek baricitinibo 2 mg dozė yra efektyvios ir tai įrodo klinikinis tyrimas RA-BEACON, kuriame ACR20 atsakas buvo pasiektas didesnis abiejų vaistų dozių grupėse lyginant su placebo. Primenama, jog Remiantis pateiktais baricitinibo skyrimo apribojimais “baricitinibas skiriamas, jeigu yra nepalankios prognozės veiksnių ir gydant pirmaeilium tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu ar tradicinių sintetinių 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, anakinra, 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. Todėl RA-BEACON tyrimo rezultatai neturėtų būti ekstrapolijuojami kito tyrimo rezultatams papildyti. Tyrimo RA-BEAM tik baricitinibo 4 mg

dozuotė buvo vertinama terapiniam efektyvumui, tačiau, ar 2 mg dozuotė būtų vienodai efektyvi, šiuo atveju nėra aišku. Primenama, jog remiantis Preparato charakteristikos santrauka 2 mg baricitinibas skiriamas kai: vartojama 2 mg dozė yra tinkama 75 metų ar vyresniems pacientams ir gali tikti 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. Rekomenduojama dozė yra 2 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 60 ml/min. Baricitinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml/min.

Kitas Pareiškėjo rašte minimas klinikinis tyrimas RA-BEGIN pateiktas nebuvo.

### Išvada

Tarnyba, pakartotinai įvertinusi preparato terapinę vertę nustato, jog vertinant pagal pirminę vertinamąją baigtį (ACR20 pokytis 12-ąją gydymo savaitę), baricitinibas įrodė pranašumą prieš placebo. Baricitinibo didžiausios dozės pranašumas prieš adalimumabą (pagal ACR20 kriterijų) buvo įrodytas tik kaip antrinė vertinamoji baigtis. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad pasirinktas ACR20 kriterijus (RA simptomų sumažėjimas bent 20 % nuo gydymo pradžios) suteikia ribotą klinikinę naudą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkius aktyviu RA. Remiantis Europos vaistų agentūros rekomendacijomis, RA klinikiniam efektyvumui vertinti rekomenduojamos vertinamosios baigtys SDAI, LDA (angl. *Low Disease Activity*) ar DAS-28. Primenama, jog RA-BEAM klinikiniame tyrime statistiškai reikšmingo skirtumo tarp baricitinibo ir adalimumabo vertinant pagal SDAI (kaip antrinė vertinamoji baigtis) nustatyta nebuvo. Nustatoma terapinė vertė išlieka nepakitusi – 10 balų.

*1. Maska, Leann, Jaclyn Anderson, and Kaleb Michaud. "Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)." Arthritis care & research 63.S11 (2011): S4-S13.*

Viršinininkas



Gytis Andrulionis