



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

2020-03-19 Nr. 123.1)3R-646

Kopija:
Liudui Kriščiūnui
UAB „Abbvie“
El. p. Liudas.krisiukenas@abbvie.com

Į 2019-12-23 Nr. (23.1)3R-23496

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
UPADACITINIBO (RINVOQ) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

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

Upadacitinibas, RINVOQ, 15 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Dozavimas

Gydymą upadacitinibu turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis reumatoidinio artrito diagnozavimo ir gydymo patirties.

Rekomenduojama upadacitinibo dozė yra 15 mg vieną kartą per parą.

Negalima pradėti gydymo pacientams, kurių absoliutus limfocitų skaičius (ALS) yra mažesnis kaip 500 ląstelių/mm³, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip 1000 ląstelių/mm³ arba hemoglobino koncentracija yra mažesnė kaip 8 g/dl.

Veikimo mechanizmas

Jano kinazės (JAK) yra viduląsteliniai fermentai, perduodantys citokinų arba augimo faktoriaus signalus, susijusius su įvairiausiais ląsteliniais procesais, įskaitant uždegiminius atsakus, hematopoezę ir imuninės sistemos priežiūrą. JAK fermentų šeimoje yra keturi tipai – JAK1, JAK2, JAK3 ir TYK2, kurie veikia poromis fosforilindami ir aktyvuodami signalo tarpininkus ir transkripcijos aktyvatorius (angl., the signal transducer and activator of transcription [STAT]). Šis fosforilinimas savo ruožtu moduliuoja genų ekspresiją ir ląstelių funkcijas. JAK1 yra svarbus uždegiminiams citokinų signalams, JAK2 – raudonųjų kraujo ląstelių brendimui, o JAK3 signalai yra svarbūs imuninės sistemos priežiūrai ir limfocitų funkcijai.

Upadacitinibas yra selektyvus ir grįžtamasis JAK inhibitorius. Žmogaus ląstelių tyrimuose buvo nustatyta, kad upadacitinibas pirmiausia šlošina JAK1 ir JAK1/3 signalų perdavimą ir yra funkciškai selektyvus citokinų receptoriams, kurių signalo perdavimo kelias yra per JAK2 poras.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

RINVOQ yra skiriamas suaugusiems pacientams vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, jeigu atsakas į gydymą vienu ar daugiau ligą modifikuojančių

vaistinių preparatų nuo reumato (LMVR) buvo nepakankamas, arba kai pacientas vieno ar daugiau pastarųjų vaistinių preparatų netoleruoja. RINVOQ gali būti vartojamas vienas arba derinyje su metotreksatu.

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

Reumatoidinis artritas

1.4. Siūlomi apribojimai

Rinvoq kartu su metotreksatu skiriamas, jei yra nepalankios prognozės veiksnių ir gydant pirmaeiliumi tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu, jų deriniu arba TNF alfa inhibitoriumi gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto, ar pastebimas ligos pablogėjimas.

Rinvoq skiriamas monoterapijoje, tik tuo atveju jei metotreksato skirti negalima.

Pagal reumatoidinio artrito gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašą, kai atsakas į gydymą vienu ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato (LMVR) buvo nepakankamas, arba kai pacientas šių vaistinių preparatų netoleruoja ir yra nepalankios prognozės rizikos veiksnių, gali būti skiriami TNF alfa inhibitoriai: infiksimumas; adalimumas; etanerceptas - skiriami pagal VLK nustatytą gydymo eilę, skelbiamą kiekvieną ketvirtį.

Kai atsakas nepakankamas į **TNF alfa inhibitorių**, gali būti skiriami šie vaistai:

1. TNF alfa inhibitoriai (kurie dar nebuvo skirti ankstesnėje eilėje)
2. IL6 inhibitoriai (tocilizumabas)
3. CD20 blokatoriai (rituksimumas)

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubos aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
SELECT-COMPARE	1		0	1		0	1	3
SELECT-BEYOND	1		0	1		0	1	3

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

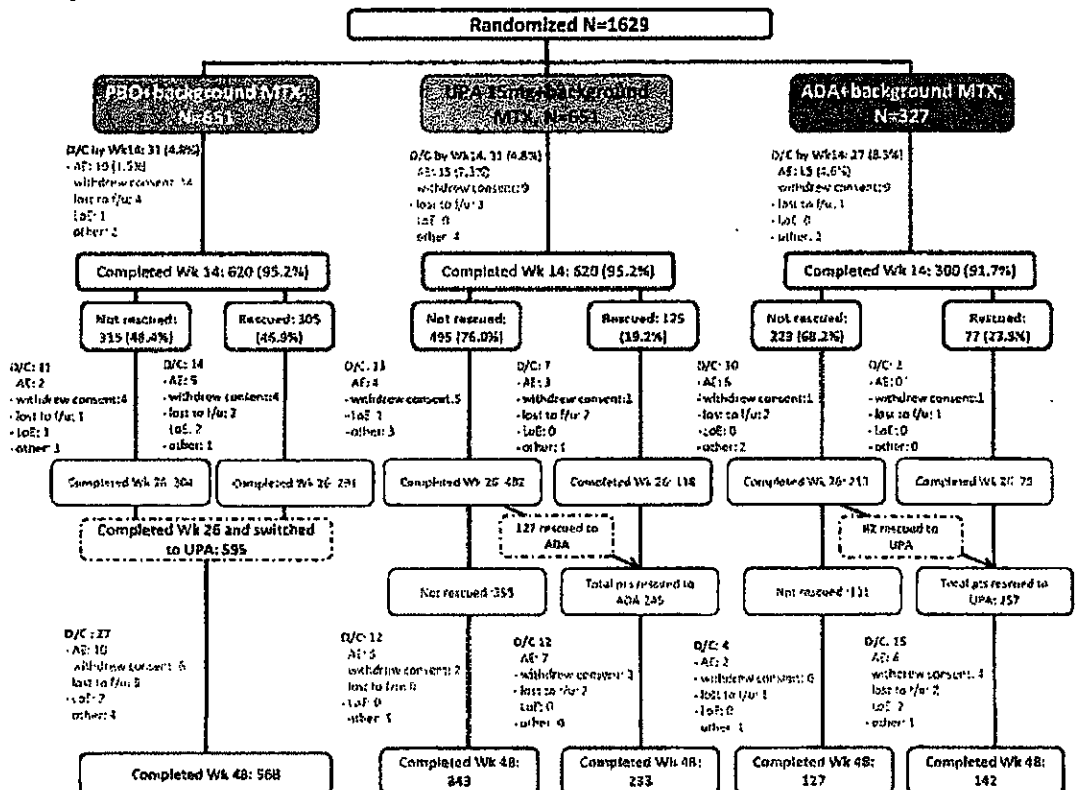
** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

SELECT-COMPARE

SELECT-COMPARE – tęstinis, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas įvertinti upadacitinibo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu reumatoidiniu artritu, kuriems metotreksato poveikis buvo nepakankamas ir palyginti su adalimumabu ir placebo. Tyrime dalyvavo 1629 pacientai iš 156 tyrimo centrų Šiaurės Amerikoje, Australijoje, Azijoje, Europoje ir Lotynų Amerikoje. Tyrimas pradėtas 2015 m. gruodžio mėn. Pirminė pabaigos data 2017 m. spalio mėn. (48 savaičių stebėjimo rezultatai), o ilgalaikių rezultatų tikimasi 2022 m. gegužės mėn. (Fleischmann ir kt., 2018 m.), ClinicalTrials.gov, 2018, Fleischmann ir kt., 2019).

Į tyrimą įtraukti pacientai santykiu 2:2:1 buvo randomizuoti į upadacitinibo (15 mg 1 kartą per dieną), adalimumabo (40 mg kas antrą savaitę) ir placebo grupes. Taip pat visų grupių pacientams buvo skiriama stabili MTX dozė. Toks gydymas buvo skiriamas iki 14 tyrimo savaitės. 14 - , 18 - ir 22-ąją savaitę buvo atliekamas gydymo keitimas išlaikant aklumą tiems pacientams, kurie lyginant su gydymo pradžia nepasiekė ≥ 20 pagerėjimo pagal sutinusių ir skausmingų sąnarių kiekį: iš upadacitinibo į adalimumabą, iš placebo į upadacitinibą ir iš adalimumabo į upadacitinibą. 26-ąją savaitę visi pacientai, vartoję placebo ir tie pacientai, kurie vartojo adalimumabą, bet nepasiekė mažo ligos aktyvumo buvo pervesti į upadacitinibo grupę iki 48 savaitės, o pacientai, vartoję upadacitinibą, bet nepasiekę mažo ligos aktyvumo buvo pervesti į adalimumabo grupę. Jei mažas ligos aktyvumas buvo pasiektas, skiriant gydymą adalimumabu arba upadacitinibu, toks gydymas buvo tęsiamas iki 48-os tyrimo savaitės. Po pradinio 48 savaičių tyrimo laikotarpio pacientai galėjo tęsti gydymą upadacitinibu ar adalimumabu dar 5 papildomus metus ilgalaikiame tęstiniame tyrimo.



Pagrindiniai įtraukimo kriterijai	Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai
<ul style="list-style-type: none"> • Vyresni negu 18 metų • Reumatoidinis artritas diagnozuotas prieš daugiau negu 3 mėnesius • Gydyti metotreksatu daugiau negu tris mėnesius po 15 - 25 mg/sav. (ar ≥ 10 mg/sav., jei pacientas netoleruoja metotreksato dozių didesnių ≥ 15 mg/savaitei) ir daugiau nei 4 savaites iki gydymo tiriamuoju vaistu pradžios. Visi pacientai turėjo kartu vartoti folio rūgštį • Nustatytas nepakankamas atsakas į gydymą metotreksatu • Prieš pradėdant tyrimą nustatyti bent 6 sutinę ir bent 6 skausmingi sąnariai • Didelio jautrumo CRB ≥ 5 mg/L • Nustatyta: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 3 erozijos, vertinant rentgenologiniu tyrimu ○ ≥ 1 erozija ir teigiamas reumatoidinis faktorius ○ ≥ 1 erozija ir teigiami anticikliniai citrulininio peptido autoantikūnai (aCCPA) • Pacientai, kurie buvo prieš tai gydyti tik vienu biologiniu LMVR (išskyrus adalimumabą) įtraukti (iki 20 proc. tyrimo populiacijos), jei jie netoleravo šio biologinio LMVR arba buvo trumpas gydymo laikotarpis (mažiau nei 3 mėnesiai), bet turėjo praėiti nustatytas laikotarpis 	<ul style="list-style-type: none"> • Ankstesnis gydymas JAK inhibitoriumi (įskaitant, bet neapsiribojant tofacitinibu, baricitinibu, filgotinibu) arba adalimumabu • Ankstesnis ≥ 3 mėnesių trukmės gydymas gydymas bLMVR, net jei vertinta, kad atsakas į gydymą nebuvo pasiektas

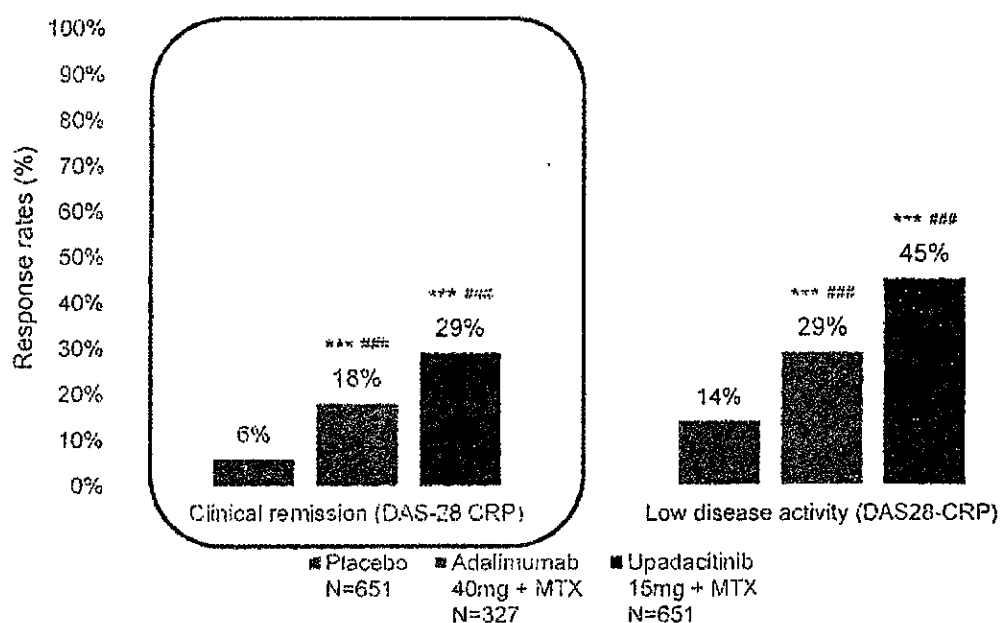
Pagrindinė vertinamoji baigtis. Pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją 12-ąją tyrimo savaitę, dalis. Klinikinė remisija apibrėžta kaip DAS28-CRB $< 2,6$.

Antrinės vertinamosios baigtys: ACR20, 50, 70, SDAI, CDAI atsakai, HAQ-DI, DAS28-CRB $< 3,2$.

Pastaba 1. Trūksta išsamaus statistinės analizės plano. Nepateiktas imties dydžio pagrindimas ir apskaičiavimas bei tyrimo galia, taip pat turėtų būti išsamiai paaiškintas hipotezių (non-inferiority ir superiority) testavimas, statistinės analizės hierarchija, vertinant antrines vertinamąsias baigtis.

Pastaba 2. Nepateiktos išsamios pradinės tiriamųjų charakteristikos SELECT-COMPARE klinikiniame tyrime, todėl negalima atnesti tikimybės, kad jos buvo nesubalansuotos ir tai galėjo turėti įtakos tyrimo rezultatams.

Rezultatai. Klinikinę remisiją, apibrėžtą kaip DAS28-CRB $< 2,6$, pasiekė 6% pacientų placebo grupėje, 18% pacientų adalimumabo grupėje ir 29% upadacitinibo grupėje (daugialypiškumu kontroliuotas $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su placebo ir MTX, nominalus $p \leq 0,001$ upadacitinibą lyginant su adalimumabu).



Šaltinis: (Fleischmann et al., 2018), (Fleischmann et al., 2019)

† Pirminės vertinamosios baigtys buvo ACR20 ir klinikinė remisija, pagrįsta DAS28 (CRP) upadacitinibą palyginti su placebo (pranašumas). Tarp reitinguotų antrinių vertinamųjų baigčių buvo ACR50, palyginti su adalimumabu (tik ne blogesniu, tiek pranašesniu), tiek LDA, palyginti su adalimumabu (ne mažesnio lygio) ir palyginti su placebo (pranašumas).

Klinikinė remisija buvo pagrįsta DAS28 [CRP mažiau nei 2,6]

LDA apibūdinta pagal klinikinį atsaką DAS28 CRP, mažesnį ar lygų 3,2.

*** Pažymi statistinį reikšmingumą 0,001 lygyje palyginti su placebo.

žymi statistinę reikšmę 0,001 lygyje palyginus su adalimumabu.

Žemiau esančioje lentelėje pateikiami svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai.

	12 savaičių			26 savaitės			48 savaitės	
	Placebo + MTX n = 651	Adalimumabas 40 mg + MTX n = 327	Upadacitinibas 15 mg + MTX n = 651	Placebo + MTX n = 651	Adalimumab 40 mg + MTX n = 327	Upadacitinib 15 mg + MTX n = 651	Adalimumab 40 mg + MTX n = 327	Upadacitinib 15 mg + MTX n = 651
ACR20 atsakas, proc.	36	63	71***## (vs placebo)	36	57	67***##	54	65##
ACR50 atsakas, proc.	15	29	45***###	21	42	54***###	40	49##
ACR70 atsakas, proc.	5	13	25***###	10	23	35***###	23	36###
Mažas ligos aktyvumas LDA (DAS28-CRP ≤ 2), proc.	14	29	45***###	18	39	55***###	35	50###
CDAI ≤ 2,8, proc.	3	8	13***##	6	14	23***###	17	25##
SDAI ≤ 3,3, proc.	3	7	12***##	5	14	24***###	17	21#
Boolean, proc.	2	4	10***##	4	10	18***###	15	21#
ΔSkausmo	-15,7	-25,6	-32,1***###	-18,6	-31,9	-36,8***###	-32,1	-36,7#
ΔHAQ-DI	0,28	-0,49	-0,60***###	-0,33	-0,57	-0,69***###	-0,6	-0,73##
ΔmTSS	NA	NA	NA	0,94	0,19	0,16***	0,39	0,28***
Nėra radiologinės progresijos,	NA	NA	NA	74	88	87***	88	86

proc.								
-------	--	--	--	--	--	--	--	--

SELECT-BEYOND

SELECT-BEYOND – tai randomizuotas, dvigubai aklas III fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas palyginti upadacitinibo (15 ir 30 mg) veiksmingumą ir saugumą su placebo veiksmingumu ir saugumu pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į bent vieną bLMVR.

Tyrimas šiuo metu tebevykta, numatoma jį tęsti iki 5 metų. Šiuo metu yra paskelbti 24 mėnesių stebėjimo laikotarpio rezultatai. Tyrimas daugiacentris, vykdomas 26 pasaulio šalyse (daugiausiai JAV (66%) ir Europoje (32%)).

SELECT-BEYOND pacientai atsitiktinai suskirstyti į keturias grupes: 1) upadacitinibo 15 mg 1 kartą per parą; 2) upadacitinibo 30 mg vieną kartą per parą; 3) placebo, nuo 12 savaitės pereinant prie upadacitinibo 15 mg x1; 4) placebo, nuo 12 savaitės pereinant prie upadacitinibo 30 mg x1 (žr. grafiką žemiau). Upadacitinibas buvo skiriamas pailginto atpalaidavimo tabletėmis. Pacientai taip pat tęsė stabilų foninį gydymą sLMVR (geriamasis arba leidžiamasis metotreksatas 7,5-25 mg/sav, chlorokvinas ≤ 250 mg/d, hidroksichlorokvinas ≤ 400 mg/d, sulfasalazinas ≤ 3000 mg/d, leflunomidą ≤ 20 mg/d). Pacientams buvo leidžiama vartoti ne daugiau kaip du sLMVR, dozės mažinimas buvo leidžiamas tik dėl saugumo priežasčių. Taip pat pacientai galėjo vartoti nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, paracetamolį arba steroidus (dozė ekvivalentiška ≤ 10 mg prednizono) per pirmas 24 tyrimo savaites. Bet kokie bLMVR turėjo būti nutraukti nustatytu periodu (angl. *wash-out*) iki tyrimo pradžios. Po pradinio 24 savaičių laikotarpio pacientai galėjo tęsti gydymą iki 240 savaičių, atlikdami ilgalaikį aklo pratęsimo tyrimą. Pacientai stebėti 30 dienų po tyrimo pabaigos.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai	Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 m. • Reumatoidinis artritas diagnozuotas prieš ≥ 3 mėnesius • Tiriamieji buvo gydomi ≥ 3 mėnesius iki atrankos vizito, naudojant ≥ 1 biologinį LMVR, tačiau ir toliau pasireiškė aktyvus artritas arba bLMVR turėjo būti nutraukti dėl netoleravimo ar toksiškumo, nepriklausomai nuo gydymo trukmės prieš pirmąją tiriamojo vaisto dozę • Tiriamiesiems skirti įprastiniai sintetiniai LMVR ≥ 3 mėnesius ir stabili dozė ≥ 4 savaites prieš pirmąją tiriamojo vaisto dozę. Leistinas gydymas šiais LMVR: metotreksatu, sulfasalazinu, hidroksichlorokvinu, chlorokvinu ir leflunomidu. Leidžiamas ne daugiau kaip dviejų sLMVR derinys, išskyrus metotreksato ir leflunomido derinį. • Atrankos metu nustatytas aktyvus RA, 	<ul style="list-style-type: none"> • Ankstesnis gydymas JAK inhibitoriumi (įskaitant bet neapsiribojant tofacitinibu, baricitinibu, filgotinibu) • Kitos uždegiminės sąnarių ligos

apibrėžtas kaip bent 6 sutinę, bent 6 skausmingi sąnariai ir didelio jautrumo CRB ≥ 3 mg/l atrankos metu.	
--	--

Tyrimas SELECT-BEYOND turėjo dvi atskiras pagrindines vertinamąsias baigtis:

1. Pacientų, kurie pasiekė 20% pagerėjimo atsaką Amerikos Reumatologijos koledžo (American College of Rheumatology (ACR20)) skaleje dalis po 12 savaičių. ACR kriterijai atsižvelgia į skausmingų ir sutinusių sąnarių skaičių, pacientų skausmo įvertinimą, bendro ligos aktyvumo ir fizinės funkcijos vertinimus, gydytojo atliktą ligos įvertinimą, ligos aktyvumą ir ūmios fazės rodiklius.

2. Pacientų, pasiekusių mažą ligos aktyvumą, apibrėžtą kaip DAS28-CRB $\leq 3,2$, 12-ąją tyrimo savaitę, dalis. DAS28-CRB yra sudėtinis indeksas, naudojamas reumatoidinio artrito ligos aktyvumui įvertinti, apskaičiuojamas remiantis skaudamų sąnarių skaičiumi (iš 28 įvertintų sąnarių), patinusių sąnarių skaičiumi (iš 28 vertinamų sąnarių), paciento ligos aktyvumo įvertinimu (0 – 100 mm) ir CRB (mg/l). DAS28 balai svyruoja nuo 0 iki 10, kur aukštesni balai rodo didesnę ligos aktyvumą. DAS28-CRB balas, mažesnis ar lygus 3,2, rodo žemą ligos aktyvumą.

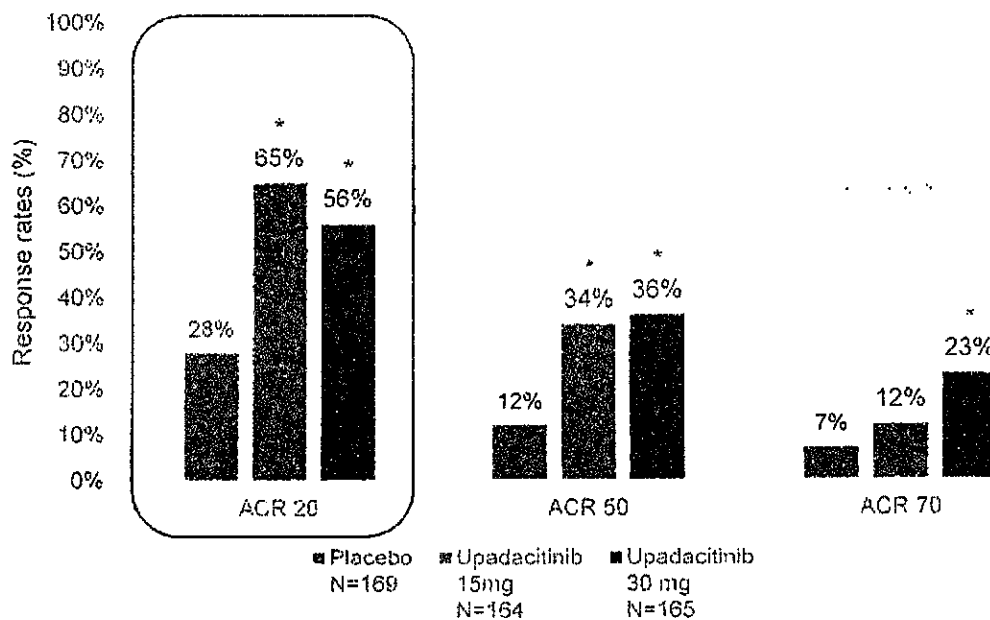
Antrinės vertinamosios baigtys: ACR20, 50,70, DAS28-CRB $<2,6$.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos.

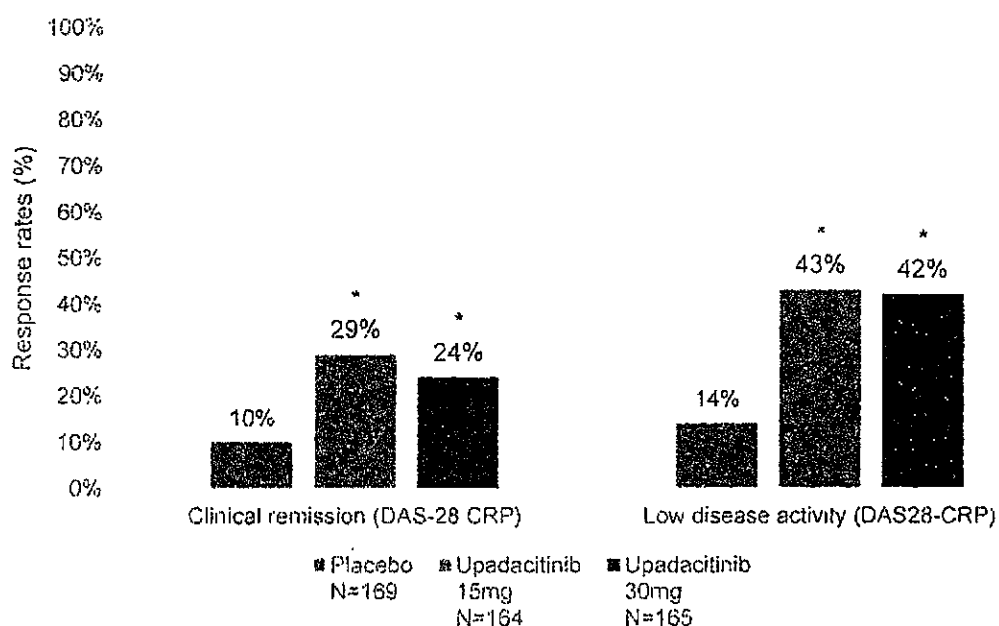
	Placebo N = 169	Upadacinibas 15 mg + csLMVRs N = 164	Upadacinibas 30 mg + csLMVRs N = 165
Moterų skaičius, n (proc.)	143 (85)	137 (84)	138 (84)
Amžius (metais), vidutinis (SN)	57,6 (11,4)	56,3 (11,3)	57,3 (11,6)
Laikas metais nuo reumatoidinio artrito nustatymo, vidutinis (SN)	14,5 (9,2)	12,4 (9,4)	12,7 (9,7)
Prieš tai vartotas biologinis LMVR, n (proc.)			
1	83 (49)	86 (52)	66 (40)
2	46 (27)	40 (24)	51 (31)
≥ 3	40 (24)	38 (23)	47 (29)
Stuoksnis 1: Nepakankamas atsakas/Netoleravimas 1-2 biologinių LMVR su tuo pačiu veikimo mechanizmu	117 (69)	116 (71)	111 (67)
Stuoksnis 2: Nepakankamas atsakas/Netoleravimas ≥ 3 biologinių LMVR su tuo pačiu veikimo mechanizmu arba ≥ 2 skirtingo veikimo mechanizmo LMVR	52 (31)	48 (29)	54 (33)
Nepakankamas atsakas/Netoleravimas ≥ 1 anti-TNF	152 (90)	146 (89)	151 (92)
Prarastas efektas ≥ 1 biologiniam LMVR	159 (94)	146 (89)	139 (85)
Prarastas efektas ≥ 1 anti-IL-6	30 (18)	27 (17)	31 (19)
csLMVR vartojimas prieš pradėdami tyrimą, n (proc.)			
Tik metotreksatas	122 (73)	118 (73)	124 (76)
Metotreksatas ir kitas sintetinis LMVR*	17 (10)	19 (12)	11 (7)
Sintetinis LMVR nemetotreksatas	29 (17)	24 (15)	29 (18)
Sulfasalazinas	8 (5)	6 (4)	9 (6)
Leflunomidas	13 (8)	15 (9)	10 (6)
Hidroksichlorokvinas	11 (7)	7 (4)	14 (9)
Chlorokvinas	1 (1)	0	0
Prarastas stebėjimas	1	3	1
Metotreksato dozė mg, vidutinė (SD)	16,6 (4,7)	17,3 (4,6)	17,1 (5,1)
Geriamieji gliukokortikoidai, n (proc.)	74 (44)	83 (51)	87 (53)
Geriamųjų gliukokortikoidų dozė, vidutinė (SD) (prednizolono ekvivalentais)	6,3 (2,4)	5,7 (2,4)	6,4 (5,8)

Ligos charakteristikos			
Reumatoidinis faktorius (+), n (proc.)	113 (67)	119 (73)	113 (69)
Antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą (+), n (%)	117 (69%)	119 (73%)	120 (73)
Reumatoidinis faktorius + ir antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą +	102 (60%)	107 (66%)	101 (61)
Reumatoidinis faktorius + ir/ar antikūnai prieš ciklinį citrulininį peptidą +	128 (76%)	131 (80%)	132 (80%)
TJC68, vidutinis (SD)	28,5 (15,3)	27,8 (16,3)	27,3 (15,2)
SJC66, vidutinis (SD)	16,3 (9,6)	17,0 (10,8)	17,2 (11,4)
PIGA, vidutinis (SD), 0-100 mm VAS	66,3 (22,7)	67,2 (19,6)	64,7 (21,1)
Skausmas, vidutinis (SD), 0-100 mm VAS	68,9 (21,0)	68,2 (19,8)	65,3 (20,7)
PhGA, vidutinis (SD), 0-100 mm VAS	66,9 (16,9)	68,7 (16,6)	66,4 (15,6)
DAS28(CRB), vidutinis (SD)	5,8 (1,0)	5,9 (1,0)	5,8 (0,9)
CDAI, vidutinis (SD)	41,0 (13,3)	41,7 (13,3)	40,1 (12,3)
SDAI, vidutinis (SD)	42,6 (13,9)	43,3 (13,8)	41,7 (12,8)
hsCRP (mg/L), vidutinis (SD)	16,3 (21,1)	16,2 (18,6)	16,0 (21,2)
HAQ-DI, vidutinis (SD)	1,6 (0,6)	1,7 (0,6)	1,6 (0,6)
Rytinio sukaustymo sunkumas, vidutinis (SD), 0-10 skalėje	6,8 (2,3)	6,8 (2,1)	6,5 (2,2)
Rytinio sukaustymo trukmė (min), vidutinė (SD)	138,4 (178,6)	140,4 (189,7)	184,5 (284,9)

Rezultatai. 12 –ąją tyrimo savaitę didesnė pacientų, gydytų 15 mg ar 30 mg upadacitinibo + sDMARD, dalis pasiekė ACR20 atsaką, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo + sLMVR (atitinkamai 65% ar 56%, palyginti su 28%, $p < 0,001$) (Genovese MC, 2018).



12-ąją tyrimo savaitę savaitę didesnė pacientų, gydytų 15 mg ar 30 mg upadacitinibo + sDMARD, dalis pasiekė mažą ligos aktyvumą (DAS28 (CRB) $\leq 3,2$), palyginti su pacientais, vartojusiais placebo + sLMVR (atitinkamai 43% arba 42%, palyginti su 14%, $p < 0,001$) (Genovese et al., 2018a).



Pirmąją tyrimo savaitę didesnė dalis pacientų, vartojusių bet kokią upadacitinibo dozę + sDMARD, pasiekė ACR20 atsaką palyginti su placebo + sLMVR, atitinkamai 27 proc. arba 25 proc., palyginti su 11 proc., $p < 0,001$ (Genovese MC; Fleischmann, 2018, Genovese ir kt. 2018a). 12 savaitę didesnė pacientų, gavusių 15 ar 30 mg upadacitinibo + sLMVR, dalis pasiekė ACR50 atsaką, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo + sLMVR (atitinkamai 34 proc. ir 36 proc., palyginti su 12 proc., $p < 0,0001$). Panašiai didesnė dalis pacientų, vartojusių 30 mg upadacitinibo + sLMVR, pasiekė ACR70 atsaką, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo + sLMVR (atitinkamai 23 proc. ir 7 proc.; $p < 0,001$). Panaši dalis pacientų, vartojusių upadacitinibą 15 mg + sLMVR, pasiekė ACR70 atsaką, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo + sLMVR (atitinkamai 12 proc. ir 7 proc., $p = 0,1104$). 12 savaitę daugiau pacientų, vartojusių 15 ir 30 mg upadacitinibo + sLMVR, palyginti su placebo + sLMVR, pasiekė CDAI ≤ 10 ($p < 0,01$) ir SDAI ≤ 11 ($p < 0,0001$) (Genovese MC; Fleischmann, 2018, Genovese ir kt.). al., 2018a). 12 savaitę didesnė pacientų, gavusių 15 arba 30 mg upadacitinibo + sLMVR, dalis pasiekė klinikinę remisiją (DAS28 (CRP) $< 2,6$), palyginti su pacientais, vartojusiais placebo + sLMVR (29 proc. ir 24 proc., palyginti su 10 proc., $p < 0,001$) (Abbvie, 2017b). DAS28 (CRB) reikšmingas pagerėjimas, palyginti su pradiniu rodikliu, buvo stebimas 1 savaitę ir per kiekvieną apsilankymą per 12 savaičių, vartojant bet kurią upadacitinibo + sLMVR dozę, palyginti su placebo + sLMVR ($p < 0,0001$), tolimesni pagerėjimai stebėti per 24 savaitę (Genovese MC, Fleischmann, 2018, Genovese et al., 2018a).

24 savaitę ACR50 atsakas išliko pacientams, vartojusiems 15 arba 30 mg upadacitinibo + sLMVR nuo tyrimo pradžios (43 proc. abiem dozėmis). Panašiai ACR70 atsakas išliko pacientams, vartojusiems 15 ar 30 mg upadacitinibo + sLMVR nuo tyrimo pradžios (atitinkamai 22 proc. ir 24 proc.). Klinikinę remisiją pasiekė 32 proc. ir 35 proc. pacientų atitinkamai 15 mg ir 30 mg QD + sLMVR grupėse. Tarp pacientų, pradėjusių vartoti placebo ir perėjusių prie 15 ar 30 mg upadacitinibo + sLMVR, klinikinę remisiją pasiekė atitinkamai 39 proc. ir 56 proc. pacientų. Pacientams, kurie 12-tą savaitę iš placebo grupės perkelti į 15 mg arba 30 mg upadacitinibo + sLMVR, CDAI ≤ 10 pasiekta atitinkamai 34 proc. ir 54 proc. pacientų 24 savaitę. Šiems pacientams SDAI ≤ 11 pasiektas atitinkamai 37 proc. ir 52 proc. pacientų.

Pastaba 3. Pareiškėjas siūlo taikyti apribojimą: „kartu su metotreksatu skiriamas, jei yra nepalankios prognozės veiksniai ir gydant pirmaeiliumi tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu, jų deriniu arba TNF alfa inhibitoriumi gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto, ar pastebimas ligos pablogėjimas. Rinvoq skiriamas monoterapijoje, tik tuo atveju jei metotreksato skirti negalima.“ Bendros tyrimo

SELECT-BEYOND populiacijos rezultatai atspindi upadacitinibo veiksmingumą ir saugumą RA sergantiems pacientams, kurie prieš tai buvo gydyti vienu ar keliais bLMVR, nebūtinai TNF alfa inhibitoriumi. Pagal siūlomą apribojimą upadacitinibas galėtų būti skiriamas tik tiems pacientams, kuriems nebuvo pakankamo atsako į gydymą vienu TNF alfa inhibitoriumi. Pareiškėjas nepateikė pogrupio, atitinkančio siūlomą apribojimą, veiksmingumo rezultatų.

Tinklinė metaanalizė

Pareiškėjas papildomai pateikė tinklinę metaanalizę, kurioje buvo lyginamas upadacitinibo ir kitų biologinių LMVR veiksmingumas ir saugumas dvejose RA sergančiųjų populiacijose: 1) esant nepakankamam atsakui į gydymą ≥ 1 sLMVR ir 2) esant nepakankamam atsakui į ≥ 1 biologinį LMVR. Atlikta tinklinė metaanalizė specifiškai neapėmė Pareiškėjo pasiūlytos skyrimo sąlygos dalies, susijusios su nepakankamu atsaku į gydymą vienu TNF alfa inhibitoriumi, todėl toliau analizuota tik tinklinės metaanalizės dalis, nagrinėjusi bLMVR veiksmingumą, esant nepakankam atsakui į gydymą ≥ 1 sLMVR. Į nepakankamo atsako į ≥ 1 sLMVR įtraukti 62 unikalūs klinikiniai tyrimai. Tokiems ligoniams Lietuvoje prieinamas gydymas TNF alfa inhibitoriais (adalimumabu, etanerceptu ir infliksimabu).

Rezultatai vertinti pagal ACR atsaką, atlikus šias analizes:

- Bazinio atvejo: atsitiktinių efektų modelis atskirai vertinant 12 ir 24 savaitės tyrimų duomenis
- 1 jautrumo analizė: atsitiktinių efektų modelis, apimantis 12 ir 24 savaitžių klinikinių tyrimų duomenis, koreguojant pagal laiko tašką
- 2 jautrumo analizė: atsitiktinių efektų modelis, vertinantis 12 ir 24 savaitžių tyrimų duomenis tarp tyrimų, kuriuose nebuvo galimas joks ankstesnis bLMVR naudojimas.

Žemiau (lentelė 3 ir lentelė 4) pateikiami Lietuvai aktualių palyginamųjų preparatų ir upadacitinibo rezultatai pagal pasiektą ACR atsaką. Jautrumo analizių rezultatai buvo panašūs.

Lentelė 1. Bazinio atvejo 12 savaitžių modelis

Treatment	ACR 20		ACR 50		ACR 70	
	Posterior Median	(95% CrI)	Posterior Median	(95% CrI)	Posterior Median	(95% CrI)
Adalimumab 40 mg	35.0%	(16.3%, 58.9%)	12.6%	(4.1%, 29.6%)	3.6%	(0.8%, 11.7%)
Adalimumab 40 mg + sLMVR	61.5%	(51.7%, 70.7%)	31.9%	(23.5%, 41.3%)	13.1%	(8.5%, 19.3%)
Etanercept 50 mg	50.7%	(36.5%, 65.1%)	22.8%	(13.4%, 35.3%)	8.1%	(3.9%, 15.3%)
Etanercept 50 mg + sLMVR	60.6%	(47.5%, 72.8%)	31.0%	(20.5%, 43.8%)	12.6%	(7.0%, 21.0%)
Infliximab 3 mg/kg + sLMVR	65.9%	(49.2%, 80.2%)	36.2%	(21.7%, 53.4%)	15.8%	(7.6%, 28.7%)
Upadacitinib 15 mg	64.0%	(44.3%, 80.5%)	34.3%	(18.3%, 53.9%)	14.6%	(6.0%, 29.0%)
Upadacitinib 15 mg + sLMVR	70.0%	(58.0%, 80.4%)	40.6%	(28.7%, 53.7%)	18.7%	(11.3%, 28.9%)

Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology; sLMVR, conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug; CrI, credible interval; RA, rheumatoid arthritis.

Lentelė 2. Bazinio atvejo 24 analizė

Treatment	ACR 20		ACR 50		ACR 70	
	Posterior Median	(95% CrI)	Posterior Median	(95% CrI)	Posterior Median	(95% CrI)
Adalimumab 40 mg	38.6%	(21.3%, 58.8%)	18.8%	(8.1%, 35.4%)	7.2%	(2.4%, 17.1%)
Adalimumab 40 mg + sLMVR	60.6%	(50.1%, 70.3%)	37.1%	(27.6%, 47.4%)	18.2%	(12.0%, 26.0%)
Etanercept 50 mg	50.5%	(35.8%, 65.4%)	27.9%	(16.8%, 42.0%)	12.2%	(6.2%, 21.8%)
Etanercept 50 mg + sLMVR	64.1%	(50.4%, 76.6%)	40.6%	(27.9%, 55.1%)	20.8%	(12.2%, 32.7%)
Infliximab 3 mg/kg + sLMVR	58.9%	(46.2%, 70.7%)	35.5%	(24.4%, 48.0%)	17.1%	(10.2%, 26.5%)
Upadacitinib 15 mg + sLMVR	70.3%	(53.0%, 83.9%)	47.4%	(30.0%, 65.3%)	26.1%	(13.5%, 42.7%)

Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology; sLMVR, conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug; CrI, credible interval; RA, rheumatoid arthritis.

Apibendrinimas: nors skaitine išraiška upadacitinibo rezultatai atrodo pranašesni, persidengiantys patikimumo (*credible*) intervalai rodo, kad šių vaistinių preparatų veiksmingumas iš esmės nesiskiria

3.3. Vaistinio preparato saugumas

SELECT-COMPARE tyrime bendras nepageidaujamų reiškinių skaičius buvo (n, (%)): 417 (64,2) upadacitinibo grupėje, 347 (53,2) placebo grupėje ir 197 (60,2) adalimumabo grupėje. Bendras sunkių nepageidaujamų reiškinių skaičius (n, (%)): 24 (3,7) upadacitinibo grupėje, 19 (2,9) placebo grupėje ir 14 (4,3) adalimumabo grupėje. Bendras nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių nutraukiamas gydymas laikinai arba visiškai, skaičius (n, (%)): 23 (3,5) upadacitinibo grupėje, 15 (2,3) placebo grupėje ir 20 (6,1) adalimumabo grupėje. Sunkios infekcijos pasireiškė atitinkamai 1,8, 1,5 ir 0,8 proc. pacientų, gydytų atitinkamai 15 mg upadacitinibo, 40 mg adalimumabo ir placebo (Fleischmann et al., 2018, Fleischmann et al. 2019 m.). Žemiau esančioje lentelėje pateikti pagal ekspoziciją koreguoti nepageidaujamų reiškinių dažniai (įvykiai 100 paciento metų (95% PI):

Table 2 Exposure adjusted event rates for TEAE (E/100 PYs (95% CI))

	Upadacitinib 15 mg once daily, N=1417, PY=1243.3	Adalimumab, N=579, PY=467.8
Any AE	266.4 (257.4 to 275.6)	294.8 (279.4 to 310.8)
Serious AE	12.9 (11.0 to 15.1)	15.6 (12.2 to 19.6)
AE leading to discontinuation of study drug	7.4 (6.0 to 9.1)	11.1 (8.3 to 14.6)
Infection	86.8 (81.7 to 92.1)	79.1 (71.2 to 87.6)
Serious infection	4.1 (3.1 to 5.4)	4.3 (2.6 to 6.6)
Opportunistic infection	0.7 (0.3 to 1.4)	0.6 (0.1 to 1.9)
Herpes zoster	3.1 (2.2 to 4.2)	1.3 (0.5 to 2.8)
Hepatic disorder*	17.7 (15.4 to 20.2)	13.9 (10.7 to 17.7)
Gastrointestinal perforation†	0.2 (0 to 0.7)	0
Any malignancy (excluding NMSC)	0.4 (0.1 to 0.9)	0.6 (0.1 to 1.9)
NMSC	0.2 (0 to 0.7)	0.2 (0 to 1.2)
MACE (adjudicated)‡	0.4 (0.1 to 0.9)	0.4 (0.1 to 1.5)
Venous thromboembolic events (adjudicated)‡	0.3 (0.1 to 0.8)	1.1 (0.3 to 2.5)
Deaths§	0.4 (0.1 to 0.9)	0.9 (0.2 to 2.2)

*Hepatic disorders: majority were based on asymptomatic alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase elevations.

†Gastrointestinal perforations were identified through Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities query.

‡Exposure-adjusted incidence rates.

§Deaths included non-treatment emergent deaths.

AE, adverse event; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, non-melanoma skin cancer; PYs, patient years; TEAE, treatment-emergent adverse events.

SELECT-BEYOND tyrime bendras nepageidaujamų reiškinių skaičius buvo (n, (%)): 95 (56,2) placebo grupėje ir 91 (55,5) upadacitinibo grupėje. Bendras sunkių nepageidaujamų reiškinių skaičius (n, (%)): 0 placebo grupėje ir 8 (4,9) upadacitinibo 15 mg grupėje. Bendras nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių nutraukiamas gydymas laikinai arba visiškai, skaičius (n, (%)): 9 (5,3) placebo grupėje ir 4 (2,4) upadacitinibo 15 mg grupėje. Žemiau esančioje lentelėje pateikiami SELECT-BEYOND klinikiniame tyrime fiksuotų nepageidaujamų reiškinių santrauka.

	Weeks 0-12			Weeks 12-24			
	Placebo (n=169)	Upadacitinib 15 mg (n=164)	Upadacitinib 30 mg (n=165)	Placebo to upadacitinib 15 mg (n=72)	Placebo to upadacitinib 30 mg (n=75)	Upadacitinib 15 mg (n=156)	Upadacitinib 30 mg (n=148)
Adverse events	95 (56%)	91 (55%)	113 (67%)	30 (42%)	50 (67%)	82 (53%)*	83 (56%)
Adverse event leading to discontinuation	9 (5%)	4 (2%)	15 (9%)	2 (3%)	3 (4%)	5 (3%)*	5 (3%)
Serious adverse events	0	8 (5%)	12 (7%)	5 (7%)	5 (7%)	5 (3%)*	5 (3%)
Infection	51 (30%)	54 (33%)	55 (33%)	16 (22%)	31 (41%)	43 (28%)	47 (32%)
Serious infection	0	1 (1%)	4 (2%)	2 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Opportunistic infection†	0	1 (1%)	2 (1%)	0	0	0	1 (1%)
Herpes zoster ‡	1 (1%)	1 (1%)	4 (2%)	0	1 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
Malignancy (excluding non-melanoma skin cancer)§	0	1 (1%)	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Hepatic disorder	2 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	0	2 (3%)	4 (3%)	4 (3%)
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0	0	1 (1%)
Pulmonary embolism events* (adjudicated)	0	1 (1%)	0	2 (3%)¶	1 (1%)	0	0
Cardiovascular events (adjudicated)	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	2 (1%)	0
Major adverse cardiovascular event	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0
Other cardiovascular events	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Undetermined or unknown cause of death	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Deaths**	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0

No patients reported tuberculosis, non-melanoma skin cancer, or lymphoma. * In addition to the adjudicated pulmonary embolism events, one event occurred in weeks 0-12 in upadacitinib 30 mg group; was not assessable; and one event occurred in weeks 12-24 in upadacitinib 15 mg group, which was adjudicated as not an event of pulmonary embolism. † These were oral candidiasis, except one case of mucocutaneous candidiasis in the upadacitinib 30 mg group. ‡ Most cases were mild and all but one were a single dermatome; two cases were serious. § One malignant melanoma in upadacitinib 15 mg group in weeks 0-12; two cases of prostate cancer (upadacitinib 30 mg group, weeks 0-12; one bladder cancer in upadacitinib 15 mg group, weeks 12-24. ¶ One patient also had deep vein thrombosis. || One ischaemic stroke in weeks 0-12 in upadacitinib 15 mg; one cardiovascular procedure and one cardiac arrest adjudicated to undetermined or unknown cause of death in weeks 12-24 in upadacitinib 15 mg group; one myocardial infarction in weeks 12-24 in upadacitinib 30 mg group. ** One due to cardiac failure and pulmonary embolism (reported events) in weeks 0-12 in upadacitinib 30 mg group; one undetermined or adjudicated to undetermined or unknown cause of death in weeks 12-24 in upadacitinib 15 mg group.

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 ■
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 □
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 □

<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-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) klinikiu (-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.</p>	11 □
<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-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.</p>	12 □

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 8 (aštuoni).

Vaistinis preparatas upadacitinibas – *Janus* kinazės inhibitorius – siūlomas kompensuoti reumatoidiniam artritui kartu su metotreksatu, gydyti jei yra nepalankios prognozės veiksnių ir gydant pirmaeiliumi tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu, jų deriniu arba TNF alfa inhibitoriumi gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto, ar pastebimas ligos pablogėjimas. Upadacitinibas skiriamas monoterapijoje, tik tuo atveju jei metotreksato skirti negalima.

Vertinimui pateiktoje paraiškoje ir tyrimų SELECT-COMPARE (nepakankamo atsako į gydymą ≥ 1 tradicinį sintetinį LMVR populiacija) ir SELECT-BEYOND (nepakankamo atsako į gydymą ≥ 1 biologinį LMVR populiacija) publikacijose nustatyti šie reikšmingi trūkumai:

1. Nepateiktos išsamios pradinės tiriamųjų charakteristikos SELECT-COMPARE klinikiniam tyrimo, todėl negalima atmesti tikimybės, kad jos buvo nesubalansuotos ir tai galėjo turėti įtakos tyrimo rezultatams.
2. Nėra pateikto detalaus statistinės analizės plano SELECT-COMPARE klinikiniam tyrimo, todėl neaišku ar buvo tiriamas pranašumas ar neprastumas prieš adalimumabą (nors pagal EPAR duomenis, galima daryti prielaidą, kad atlikta analizė buvo non-inferiority).
3. Nebuvo pateikta pogrupio, kuris atitiktų siūlomos kompensuoti skyrimo sąlygos dalį „*esant nepakankamam atsakui į gydymą vienu TNF alfa inhibitoriumi*“ SELECT-BEYOND klinikiniam tyrimo, analizės rezultatų bei neaišku, ar toks pogrupis apskritai buvo analizuotas. Nesant tokį pogrupį pagrindžiančių klinikių tyrimų rezultatų, Tarnyba rekomenduoja koreguoti siūlomą skyrimo sąlygą, pavyzdžiui, „*Rinvoq kartu su metotreksatu skiriamas, jei yra nepalankios prognozės veiksnių ir gydant pirmaeiliumi tradiciniu sintetiniu ligą modifikuojančiu vaistu, jų deriniu arba vienu ar daugiau biologinių ligą modifikuojančių vaistinių preparatų nuo reumato gydymo tikslas nepasiekiamas per 6 mėnesius ar 3 mėnesius nuo gydymo pradžios nėra gydymo efekto, ar pastebimas ligos pablogėjimas. Rinvoq skiriamas monoterapijoje, tik tuo atveju jei metotreksato skirti negalima*“.

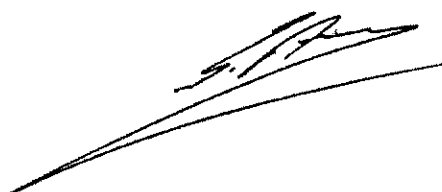
Atsižvelgiant į nustatytus trūkumus, vertinama, kad upadacitinibo terapinė nauda yra abejotina: klinikiniais tyrimais nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra neprastesnis (angl. non-inferior) ar pranašesnis už kitus vaistinius preparatus kompensuojamus pagal siūlomą skyrimo sąlygą, nes nustatyti kritiniai paraiškos duomenų trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>Indication: For the treatment of adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate.</p> <p>RECOMMENDATION</p> <p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee recommends that upadacitinib be reimbursed for use as monotherapy or in combination with methotrexate or other conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA), if the following conditions are met.</p> <p>Conditions for Reimbursement</p> <p>Initiation Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adult patients with moderately to severely active RA on stable doses of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) who have had inadequate response or intolerance to methotrexate. 2. Upadacitinib should not be used in combination with other biologic DMARDs (bDMARDs) or Janus kinase inhibitors. <p>Discontinuation Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Discontinue treatment if no response is observed by 12 weeks. A response to treatment is defined as an achievement of an American College of Rheumatology improvement criteria of at least 20%. <p>Prescribing Conditions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient should be under the care of a rheumatologist. 2. Daily dosage of upadacitinib should not exceed 15 mg. <p>Pricing Conditions</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The drug plan cost of upadacitinib should not exceed the drug plan cost of treatment with the least costly bDMARD or targeted synthetic DMARD reimbursed for the treatment of moderate-to-severe RA. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0614%20Rinvoq%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20February%206%2C%202020_for%20posting.pdf [žiūrėta 2020-03-14]
SMC (Škotija)	<p>Vertinimo dar nėra.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=rinvoq [žiūrėta 2020-03-14]</p>
HAS (Prancūzija)	<p>Vertinimo dar nėra.</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=rinvoq&tmpParam=&opSearch=&portal=prd1_2986155 [žiūrėta 2020-03-14]</p>

NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo dar nėra. https://www.evidence.nhs.uk/search?q=rinvoq [žiūrėta 2020-03-14]
TLV (Švedija)	Vertinimo dar nėra. https://www.tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=rinvoq&submitButton=S%C3%B6k [žiūrėta 2020-03-14]
iQwig (Vokietija)	Vertinimo dar nėra. https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html [žiūrėta 2020-03-14]

Viršininkas



Gytis Andrulionis