

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

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

**Xeljanz 5mg plėvele dengta tabletė**

**Tofacitinibas**

**STV-120**

**1. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas</b>	Pfizer Europe MA EEIG
<b>1.2</b>	<b>Registracijos data (EVA)</b>	2017 m. kovo 22 d.
<b>1.3</b>	<b>Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
<b>1.4</b>	<b>Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2022 m. gegužės 18 d.
<b>1.5</b>	<b>Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti preparato indikacija (- os) Kodas pagal TLK-10 AM</b>	Ankilozinis spondilitas TLK-10-AM – M45
<b>1.6</b>	<b>Teikiamos skyrimo sąlygos</b>	Tofacitinibas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ankiloziniu spondilitu (AS), kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.
<b>1.7</b>	<b>Palyginamasis gydymas</b>	Adalimumabas

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

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Vertinimas šiuo metu atliekamas.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. kovo 8 d.	Pilnas vertinimas nerekomenduojamas. NCPE rekomenduoja nesvarstyti tofacitinibo kompensavimo už pateiktą kainą.	
Nyderlandai, Nacionalinis sveikatos priežiūros institutas (ang. <i>National Health Care Institute</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. birželio 7 d.	Rekomenduojamas suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (AS), kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas.	
Vokietija, Federal Joint Committee	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. birželio 16 d.	Tofacitinibas skirtas suaugusių pacientų, sergančių aktyviu ankilozuojančiu spondilitu (AS), gydymui, kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas ir kurie yra tinkami gydyti tofacitinibu.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Ankilozinis spondilitas (AS) – lėtinė uždegiminė reumatinė liga, pažeidžianti sakroileinius (kryžmeninius klubo) sąnarius, stuburą, kai kuriais atvejais periferinius sąnarius ir ekstraartikulinius organus, turinti didelę įtaką gyvenimo kokybei. AS įtariamas įvertinus subjektyvius (lėtinis nugaros skausmas, uždegimo kilmės skausmas, bendroji savijauta, funkcijos sutrikimas) ir objektyvius (stuburo judesių ribotumas, sąnarių patinimas ir skausmingumas, ekstraartikuliniai požymiai) klinikinius simptomus.

Pagal vyraujančius klinikinius simptomus AS skirstomas į ašinį spondiloartritą (aSpA) ir periferinį spondiloartritą (pSpA), pagal stadijas į neradiografinį ašinį spondiloartritą (nr-aSpA, tais atvejais dar nėra pakitimų rentgenogramose) ir ankilozinį spondilitą. AS yra neradiografinio ašinio spondiloartrito progresavimo pasekmė.

AS gydomas tradiciniais sisteminiais vaistinėmis preparatais (metotreksatu, ciklosporinu), kurie derinami su biologine terapija TNF alfa inhibitoriais – etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu ar IL-17A inhibitoriumi sekukinumabu. Aktyvia liga sergantis pacientas reumatologo apžiūrimas kas 1–3 mėnesius, o mažai aktyvia ar neaktyvia liga, kai nėra nepalankių prognozės veiksnių – kas 6–12 mėnesių, o skiriant bLMV – kas 2–4 mėnesius.

Remiantis 2018 m. vasario 15 d. SAM įsakymu V-180 „Dėl Ankilozinio spondilito ir kitos patikslintos uždegiminės spondilopatijos (neradiografinio ašinio spondiloartrito) gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“ nustatyta gydymo tvarka, šiuo metu biologinių ligą modifikuojančių vaistų eiliškumas yra toks:

Skyrimo sąlygos	Pirmaeilis vaistinis preparatas *	Antraeilis ir tolesnis vaistiniai preparatai*
Ankilozinis spondilitas (M45)		
Nėra apribojimų skirti vaistinį preparatą, kurio gydymo kaina yra mažiausia	TNF $\alpha$ blokatorius	TNF $\alpha$ blokatorius, sekukinumabas
Pažeistas žarnynas	Adalimumabas, infliksimabas	Kitas TNF $\alpha$ blokatorius: adalimumabas arba infliksimabas, kuris nebuvo skirtas
Pažeistos akys	Adalimumabas, infliksimabas	Kitas TNF $\alpha$ blokatorius: adalimumabas arba infliksimabas, kuris nebuvo skirtas
Pacientas yra sirgęs tuberkulioze	Etanerceptas, sekukinumabas	Kitas TNF $\alpha$ blokatorius, sekukinumabas
Alergija vienam iš TNF blokatorių	Kitas TNF $\alpha$ blokatorius (ne - mabas, jei buvo -mabas, arba ne - ceptas, jei buvo -ceptas)	Kitas TNF $\alpha$ blokatorius (ne - mabas, jei buvo -mabas, arba ne - ceptas, jei buvo -ceptas), sekukinumabas

Tinkamas palyginamasis vaistinis preparatas yra naviko (angl. tumor) nekrozės faktoriaus alfa TNF $\alpha$  inhibitorius (TNFi) adalimumabas.

Paraiškoje pateikti du tiesioginiai palyginamieji tyrimai, kuriuose tofacitinibas buvo lygintas su placebo, todėl šie tyrimai laikomi neaktualiais Lietuvos klinikinei praktikai, nes tinkamas palyginamasis gydymas yra adalimumabas.

Pateiktas netiesioginis palyginamasis tyrimas – metaanalizė, kurios tikslas buvo palyginti 5 mg du kartus per parą vartojamo tofacitinibo ir 40 mg adalimumabo veiksmingumą ir saugumą, skiriant gydymą kartą per dvi savaites (Q2W), gydant pacientus, kuriems patvirtinta AS diagnozė po netinkamo atsako į gydymą NVNU.

Tarnyba vertino, kad toks tofacitinibo vartojimas (tik po neveiksmingo NVNU gydymo ir derinyje su tsLMV) yra laikomas neaktuali Lietuvos klinikinei praktikai, nes pagal 2018 m. vasario

15 d. SAM įsakymu V-180 „Dėl Ankilozinio spondilito ir kitos patikslintos uždegiminės spondilopatijos (neradiografinio ašinio spondiloartrito) gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“ nustatytą gydymo tvarką AS gydymas pradedamas NVNU, jei jie neveiksmingi - tradiciniais sisteminiais vaistinėmis preparatais (metotreksatu, ciklosporinu) ir jei toks gydymas yra neveiksmingas, tik tuomet skiriama biologine terapija TNF alfa inhibitoriais.

Pareiškėjas, po pateiktų klausimų, pateikė atsakymus ir papildomą informaciją:

1. Pareiškėjas pateikdamas atsakymą, nurodė, kad šiuo metu nėra atliktų tiesioginio palyginimo tyrimų tarp tofacitinibo ir adalimumabo, dėl šios priežasties, buvo pateiktas netiesioginis palyginamasis tyrimas, siekiant įrodyti, kad tofacitinibas yra ne mažiau efektyvus nei adalimumabas.
2. Pareiškėjas pateikė papildomą informaciją:
  - a. Lietuvos reumatologų asociacijos paskelbtą „Ankilozinio spondilito diagnostikos ir gydymo aprašą“, kuriame yra aprašytas TNF alfa inhibitorių skyrimas, šiai ligai gydyti. Iš jame pateiktos informacijos, galima spręsti, kad esant nepakankamai efektyviam gydymui NVNU ir/arba sisteminiais vaistinėmis preparatais (sulfasalazinu ar metotreksatu) pradedamas gydymas TNF alfa inhibitoriais pridėdant juos prie jau taikomo gydymo (t.y. nenutraukiant prieš tai skirtų vaistų). Todėl į metaanalizę įtrauktų tyrimų populiacijų įtraukimo kriterijai atitinka šiuo metu Lietuvoje taikomą gydymo praktiką.
  - b. Taip pat pateikta informacija apie metotreksato naudojimą kartu su tofacitinibu. Tiek tofacitinibas, tiek adalimumabas gali būti rutiniškai skiriami su anksčiau vartotais įprastinės terapijos preparatais. Tofacitinibo registraciniame tyrime buvo įtraukti pacientai, kurie kartu vartojo metotreksatą arba sulfasalaziną, todėl jo vartojimas kartu su metotreksatu nėra ribojamas ar negalimas.

Įvertinus pateiktą pareiškėjo informaciją su pagrindine paraiška ir po pateiktų klausimų, Tarnyba mano, kad pareiškėjo pateiktas netiesioginis palyginamasis tyrimas (metaanalizė) gali būti laikoma aktualia Lietuvos klinikinei praktikai.

Pateiktame netiesioginiame palyginamajame tyrime (tyrimas aprašytas vertinimo protokolo 3.2 skyriuje) yra aprašyti rezultatai, kurie įrodo, kad tofacitinibas yra ne mažiau efektyvus nei adalimumabas, skiriant jį pacientams, sergantiems ankiloziniu spondilitu, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas. Todėl daroma išvada, kad tofacitinibo palyginamasis efektyvumas iš esmės nesiskiria nuo adalimumabo, o tofacitinibo klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, palyginus su adalimumabu.

### 3. FARMAKOEKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjas ekonominėje analizėje pateikia tofacitinibo ir palyginamojo adalimumabo vaistinių preparatų įsigijimo kaštus vienerių metų laikotarpiu (sekantys metai nesiskiria). Kiti kaštai analizėje neįtraukiami, taikant prielaidas, kad skirtumų tarp palyginamųjų patiriamų kaštų nėra (lentelė 3).

Lentelė 3. Ekonominėje analizėje neįtraukiami kaštai ir pagrindimas

	<b>Tofacitinibas</b>	<b>Adalimumabas</b>	<b>Pastabos</b>
Vaistų skyrimo kaštai	Vartojamas per burną	Injekuojamas į poodį	Nereikalauja papildomų kaštų.
Stebėjimo kaštai	NMA parodė panašų efektyvumą vertinant BASDAI ir BASFI		Nevertinta, nes laikoma, kad nesiskirs.

Nepageidajamų reiškinų valdymo kaštai	Saugumo charakteristikos panašios	Nevertinta, nes saugumo charakteristikos pagal NMA rezultatus nesiskiria.
Gydymo kaštai	Modeliavimas neteikiamas	Taikoma prielaida remiantis klinikiniais duomenimis, kad kaštai nesiskirs, kadangi terapinė nauda panaši.

Pareiškėjas ekonominėje analizėje nepateikia modeliavimo, įtraukiami tik vaistinių preparatų įsigijimo kaštai. Laikoma, kad prielaidos, jog sveikatai sukuriama nauda tarp palyginamųjų panaši, pagrindimui turi būti teikiamas pilnas modeliavimas. Tarnyba šiuo atveju, sutinka vertinti supaprastintą analizę, kai nėra taikomas modeliavimas dėl ankstesnės ankilozinio spondilito kaštų analizės modelių vertinimo praktikos, kuri parodė, kad biologinės terapijos vaistinių sukuriama kokybiški gyvenimo metai (QALYS) panašūs. Remiantis literatūros duomenis, skirtumai tarp palyginamųjų vaistinių preparatų sukeltų nepageidajamų reiškinų – maži, remiantis ankilozinio spondilito tvarkos aprašu, matyti, kad biologinių vaistinių preparatų skyrimas, efektyvumo vertinimas ir gydymo algoritmai sutampa, todėl Tarnyba sutinka, kad esminių skirtumų susijusių su kitais kaštais (skyrimo, stebėsenos ir kt.) nėra ir nėra tikslinga juos įtraukti ekonominėje analizėje.

#### Pagrindinis ekonominės analizės rezultatas

	Tofacitinibas	Adalimumabas
Pakuočių per metus	13,0	26,1
Kaina	***	***
Gydymo kaina per m.	***	***
<b>Skirtumas</b>	<b>*** Eur.</b>	

\*Kadangi adalimumabo kaina su nuolaida konfidenciali, skaičiavimai pateikiami tik Kompensavimo komisijai

Vertinant vaistinių preparatų įsigijimo kaštus vienerių metų laikotarpiu, palyginamiesiems pritaikius kainų nuolaidas (PGS), tofacitinibo įsigijimo kaštai didesni nei adalimumabo. Kaštų mažinimas nėra pasiekiamas.

#### 4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

#### 6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis
<input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat

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

## 7. REKOMENDACIJA

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

34.4. rekomenduojama *nekompensuoti* vaistinio preparato pagal paraiškoje nurodytą indikaciją ankiloziniam spondilitui, su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika (adalimumabu) ir didesnių gydymo kaštų (kaštų mažinimas nepasiekiamas).

### Papildomas siūlymas

Remiantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 35 punktu, teikiame papildomas pastabas ir pasiūlymus, susijusius su Paraiškos vertinimu. Atsižvelgiant, kad pagal klinikinius duomenis tofacitinibo palyginamasis efektyvumas iš esmės

nesiskiria ir klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą lyginant su įprasta klinicine praktika, rekomenduojama kompensuoti vaistinių preparatą pagal kompensavimui teikiamą indikacijos dalį su sąlyga, kad tofacitinibo PSDF biudžeto išlaidos ankilozinio spondilito gydymui bus ne didesnės už adalimumabo. Jei pareiškėjas sutiks su šia sąlyga, atsižvelgiant į tai, kad ekonominėje analizėje modeliavimas neatliekamas, kartotinai farmakoekonominio vertinimo atlikti nereikia

## **8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS**

### **Terapinės indikacijos**

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Tofacitinibas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ankiloziniu spondilitu (AS), kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.

### **Skyrimo sąlygos**

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Tofacitinibas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ankiloziniu spondilitu (AS), kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas.