

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravi JAK-inhibiitoriga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1454
Kuupäev	2021

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb patsientide ravivõimaluste laiendamiseks suukaudse JAK-inhibiitori upadatsitiniibi kasutamist mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi (edaspidi AD) raviks patsientidele, kellele standardne süsteemne ravi on vastunäidustatud või ei oma efekti. Teenus oleks alternatiiviks bioloogilisele ravile. AD (RHK-10 järgi L20.8 Muu atoopiline dermatiit ja L20.9 Täpsustamata atoopiline dermatiit), on sage krooniline retsidiividega kulgev põletikuline nahahaigus, mida iseloomustab intensiivne sügelev lööve ja tugev nahakuivus, sageli ka teised atoopia ilmingud (konjunktiviit, riniit, astma). Sügeluse ning naha kosmeetilise välimuse muutustega kaasneb elukvaliteedi langus ning unehäired. Upadatsitiniib leevendab nahasümptomeid, pärsib haiguse aktiivsust, vähendab ärevust ja depressiooni ning parandab elukvaliteeti. AD ravi on eluaegne.

1.2. Taotletav ravim

Upadatsitiniib (Rinvoq) on pöörduva toimega selektiivne JAK1 inhibiitor ning Euroopas näidustatud reumatoidartriidi raviks. Eestis on hetkel JAK inhibiitorid kasutusel reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi (TTL teenuskood 250R) ning haavandilise koliidi (258R) raviks. Müügiloahoidja andmetel on AD ravi näidustust oodata augustis 2021. Seega ei ole hetkel teada, milliseks kujuneb täpne näidustuse sõnastus ning milline on soovitatav annustamisskeem. Upadatsitiniibi on uuritud IIb faasi topeltpimedas radomiseeritud platseebokontrolliga primaarsete tuvastamise uuringus (Guttman-Yassky et al. 2020)¹, kus EASI-skoor upadatsitiniibi saanutel paranes 16. nädalaks lähteväärtusega võrreldes 62-74% (vastavalt 15 mg või 30 mg) vs platseebogrupis 23% (p<0.001). Leiti, et ravimi efektiivsus sõltub annusest ning et suurima kliinilise kasu andis 30 mg kasutamine.

Lisaks on haigekassale teadaolevalt upadatsitiniibi uuritud III faasi kliinilistes uuringutes (15 mg ja 30 mg päevas) võrdluses platseeboga mõõduka kuni raske krooniline AD patsientidel, kellel ei olnud varasemalt tekkinud ravivastust toopilisele ravile monoravina (MEASURE UP-1 ja MEASURE UP-2) ning kombinatsioonis toopiliste kortikosteroididega (AD UP). NICE hindamisdokumentidest² nähtub, et eksisteerib ka otsene võrdlusuuring upadatsitiniibi ja dupilumabi vahel patsientidel, kes olid süsteemse ravi kandidaadid või seda hiljuti vajanud. Antud lõigus loetletud uuringute täistekste haigekassale esitatud ei ole. Kättesaadav on vaid MEASURE UP-1/-2 uuringuid kirjeldav posterettekannet³, milles kajastatud EASI skoori 16 nädala ravitulemused on toodud tabelis 1. MEASURE UP-1/-2 saavutati mõlema annuse nii esmase

(EASI 75* ja vIGA-AD 0/1†) kui teiseste tulemusnäitajate statistiliselt oluline paremus platseebo üle: vähenes nahahaiguse aktiivsus, sügelus ning paranes patsiendi poolt raporteeritud elukvaliteet.

Tabel 1

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
Annus (mg)	15	30	platseebo	15	30	Platseebo
Uuritavate arv	281	285	281	276	282	278
EASI75	69,6	79,7	16,3	60,1	72,9	13,3
EASI90	53,1	65,8	8,1	42,4	58,5	5,4
EASII00	16,7	27,0	1,8	14,1	18,8	0,7

1.3. Alternatiiv

AD ravi hõlmab ägeda perioodi ravi vastavalt kliinilise pildi raskusastmele ning pikaajalist proaktiivset ravi uute ägenemiste ärahoidmiseks. Pikaajalises ravis kasutatakse naha baaskreeme ning paikseid põletikuvastastaseid ravimeid (kortikosteroidide või kaltsineuriiniinhibiitoreid, nt. takroliimuse salvi). Süsteemseid kortikosteroide manustatakse ainult ägenemistel ja lühiajaliselt (kuni 1 nädal). Ravis kasutatakse ka valgusravi (UVB, UVA1, PUVA). Raske standardravile allumatu AD juhtudel kasutatakse **EDF 2018. a ravijuhendi**⁴ andmetel süsteemset immunosupressiivset ravi tsüklosporiiniga (omab ametlikku raske AD näidustust), tsüklosporiini ebaefektiivsuse või vastunäidustuse korral on *off-label* kasutusel asatiopriin (1b,A) mükofenoolhape (4,C) või metotreksaat (4,C). Nimetatud raviviiside näol on ravijuhendi kohaselt tegu väljakujunenud ja laialdaselt kasutusel olevate ravimeetoditega, kuid nende kasutamist võivad piirata kõrvaltoimed. Samuti kirjeldatakse ravijuhendis dupilumabi kui ohutut ja efektiivset ravialternatiivi, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja muu süsteemne ravi pole soovitatav (tugev soovitus, 1a)*. AD ravis omab müügiluba veel baritsitiniib, mis on toimemehhanismilt mittespetsiifilisem, kuna inhibeerib nii JAK1 kui ka JAK2 kinaase, kuid selle rahastust ei ole taotletud.

Euroopa AD uus ravijuhis on hetkel ettevalmistamisel. **ETFAD/EADV**[‡] **seisukohavõetus** AD ravi osas (2020)⁵ on JAK-inhibiitorid, eriti selektiivsed JAK1-inhibiitorid on ära märgitud kui uued perspektiivsed ja kiiretoimelised vahendid AD raviks. Seejuures juhitakse tähelepanu, et nende peamiseks kõrvaltoimeks on ülemiste hingamisteede infektsioonid ja akne. Lisaks doositugevus ja pikaajaline ohutusprofiil on olulised, mida ravimivalikul silmas pidada, võttes arvesse potentsiaalseid ravimiga seotud riske (pahaloomulised kasvajakasvud, rasked infektsioonid ja veenitromboos). Dupilumabi kirjeldatakse kui ohutut ja efektiivset raviviisi, mida soovitatakse mõõduka ja raske AD raviks ≥ 12 aastastel patsientidel, kellele on süsteemne ravi näidustatud. Kõrvaltoimetest mainitakse peamiselt konjunktiviiti. Kuna käimas on mitmeid uuringuid erinevate JAK inhibiitorite ja bioloogiliste ravimitega, siis soovitatakse olla kursis müügilubade väljastamisega AD näidustusel.

* *Eczema Area and Severity Index*, lähteväärtusega võrreldes vähemalt 75% langust

† *proportion of patients achieving validated Investigator's Global Assessment for AD of clear (0) or almost clear (1) with ≥ 2 grades of reduction from baseline.*

⁴Ravijuhendis tähistatakse soovitud tugevust ja tõendus põhise taset järgmiselt:

Table 2 Classification of strength of recommendation

Recommendation strength	Evidence grade
A	1a, 1b
B	2a, 2b, 3a, 3b
C	4
D	Expert opinion

[‡] Euroopa Atoopilise Dermatiidi Rakkerühm ja Euroopa Dermatoveneroloogide Liidu Ekseemi Rakkerühm

Ülevaateartiklis (Siegels et al 2020)⁶, milles kaardistati mõõduka kuni raske AD süsteemse ravi võimalusi, tõdeti, et kõige robustsemad andmed eksisteerivad dupilumabi kohta (kuni 1 aasta), samuti on andmed üsna robustsed asatiopriini, baritsitiniibi ja tsüklosporiini kohta. Tulenevalt metodoloogilistest piirangutest ei olnud võimalik teha tõenduspõhiseid järeldusi teiste raviviiside (sh upadatsitiniibi) osas. Seetõttu rõhutatakse otseste võrdlusuuringute vajadust uudsete süsteemravide hindamisel.

Kokkuvõttes, antud taotluse kontekstis võib kõige kohasemaks alternatiiviks pidada monoklonaalset antikeha **dupilumabi**, mis on ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt näidustatud mõõduka kuni raske AD raviks täiskasvanud patsientidel, kes on süsteemse ravi kandidaadid. Dupilumab on rahastatud (teenus 271R, 2019-2020.a 252R) raske (EASI \geq 20) AD patsiendile, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Majandusanalüüsis toodud andmete kohaselt on upadatsitiniibi N28 15 mg pakendi maksumuseks [redacted] eurot ning 30 mg maksumuseks [redacted] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

ICER instituudi AD ravimite hindamise vahereportis⁷ leiti järgmist: võttes arvesse kliiniliste uuringutega tõestatud ravimite lühiajalist kasu, kuid arvestades pikaajalise ohutuse küsimusi (eriti seoses JAK inhibiitoritega⁸) järeldati, et abrotsitiniibi, baritsitiniibi, upadatsitiniibi ja tralokinumabi tervisekasu võrreldes toopiliste ravimitega on lubav kuid mittelõplik. Ravimite omavahelise võrdluse osas järeldusi teha ei saanud, sest andmeid on ebapiisavalt. Sarnaselt leiti, et andmed abrotsitiniibi ja upadatsitiniibi tervisekasu osas võrreldes dupilumabiga on ebapiisavad. Kulutõhususe analüüsis (5 a ajahorisont, tervishoiu perspektiiv) mõõduka kuni raske AD korral leiti, et dupilumab on upadatsitiniibi üle domineeriv ehk efektiivsem ja odavam (dupilumabiga võideti 0,08 QALY-t: 3,43 vs 3,35 ning -46 000 \$: 122 000 \$ vs 168 000 \$). Juhiti ka tähelepanu, et dupilumabi osas on ohutusandmeid pikema perioodi kohta ning ravim on laialdaselt kasutuses, seejuures ka astma korral, mis on AD-ga sageli kaasnev.

Hindamine on käsil Ühendkuningriigi (**NICE**)⁹ ning Kanada (**CADTH**)¹⁰ ekspertidel.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud Eesti oludele kohandatud farmakoökonomiline analüüsi (otsustuspuu ja Markovi mudeli kombinatsiooni) hindamaks upadatsitiniibi kuluefektiivsust võrreldes dupilumabiga \geq 12 aastastel mõõduka kuni raske AD patsientidel eluea perspektiivis (s.o kuni patsiendi 100. eluaastani). Mudeli tulud ja kulud on diskonteeritud 5% määraga. Ravimite efektiivsusandmed (16. nädala tulemused) põhinevad metaanalüüsi tulemustele, mis hõlmas mõlema ravimi põhiuuringuid (upadatsitiniibi osas MEASURE UP-1/-2 ja AD UP ning dupilumabi osas SOLO 1 ja 2, CAFE ja CHRONOS). Analüüsi tulemusel leidis MLH, et monoravina on upadatsitiniib annuses 15 mg dupilumabi suhtes dominantne (odavam ja efektiivsem). Kombinatsioonravina on upadatsitiniib 15 mg odavam, kuid madalama efektiivsusega. Võrreldes dupilumabiga on upadatsitiniibi annuses 30 mg monoravi täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ICER_{QALY}=128 765 eurot ning kombinatsioonravi puhul ICER_{QALY}=212 777 eurot. Täpsem info tabelis 2.

Tabel 2. MLH baasstsenaariumi analüüsi tulemused

	Raviviis	UPA 15 mg	UPA 30 mg	DUP	UPA 15 mg vs DUP	UPA 30 mg vs DUP
Monoravide võrdlus	Kulud (€)	84 214	150 270	93 709	- 9 495	56 561
	QALY-d	11,846	12,089	11,650	0,196	0,439
	Kulutõhusus (ICER/QALY)				- 48 453	128 765
Kombinatsioonide (+TCS) võrdlus	Kulud (€)	91 988	166 076	110 925	- 18 938	55 151
	QALY-d	12,047	12,34	12,08	- 0,032	0,259
	Kulutõhusus (ICER/QALY)				591 813	212 777

TCS - Toopilised kortikosteroidid, UPA – upadatsitiniib, DUP – dupilumab

Haigekassale ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi aluseks olevate upadatsitiniibi põhiuuringute täistekste. Nii ICER-i raportis kui ka ülevaateartiklis on tähelepanu juhitud kliiniliste andmete ebapiisavusele, mis ei võimalda teha usaldusväärseid järeldusi upadatsitiniibi ja dupilumabi võrdleva efektiivsuse osas. Seega majandusanalüüsi aluseks oleva metanalüüsi tulemustega on seotud väga suur ebakindlus, mida suurendab veelgi asjaolu, et 16 nädala tulemusi on ekstrapoleeritud eluea horisondile. Lisaks, analüüsi tulemused peegeldavad kulusid dupilumabi kahjuks, sest ei ole arvestatud täiendavaid ravimi hinda mõjutavaid konfidentsiaalseid kokkuleppeid ega asjaolu, et peale 16-nädalast ravi jätkavad patsiendid ravi iseseivalt kodus ning õe iseseisva vastuvõtu kulu arvestamine ei ole põhjendatud. Täiendavalt on mudelis arvestatud töölt puudumisest põhjustatud kulu (mitte töövõimetuslehtede kulu), mis on väga kaudne ega lähtu tervishoiu perspektiivist ning on küsitav, kui võrd see upadatsitiniibi ja dupilumabi gruppides praktikas erineb, arvestades ebaselgust ühe või teise raviviisi paremusel.

Pidades silmas eeltoodud kitsaskohti ning asjaolu, et olulist katmata vajadust ei eksisteeri, on haigekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks **kuluminimeerimine**. Esimese raviaasta maksab dupilumabiga [redacted] eurot, järgnevad [redacted] eurot. Esimesel aastal lisandub ühekordne täiendav teenuse 271R kulu tulenevalt suuremast alustusannusest ning esimese 16 nädala jooksul raviasutuses aset leidva 8 visiidi (õe iseseisev vastuvõtt) maksumus. Upadatsitiniib korral on tõenäoliselt esimese 16 nädala jooksul visiite 2-5. Seega maksimaalselt lisandub 1. raviaastal dupilumabile 6 visiidi tasu. Kuna edasine ravi jätkub mõlemal juhul kodus, siis ravi jätkumisel kaob erinevus visiitide hulgas ja kulus. Upadatsitiniibi aastane ravi maksab sõltuvalt annusest [redacted] - [redacted] eurot. Kui 15 mg annuse aastane kulu on sarnane dupilumabile, siis 30 mg annuse kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus 44%.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Arenenud riikides on AD levimus laste seas 10-30% ja täiskasvanute hulgas 2-10%. AD ravi vajavatest patsientidest 7% on mõõdukas kuni raske haiguse vorm ning neist omakorda kolmandik vajab süsteemravi². 2020. a sai ravi dupilumabiga haigekassa raviarvete andmetel ravi 33 isikut, 2021. a I kvartalis 53 isikut. Taotluses on prognoositud patsientide arvuks esimesel aastal 5, teisel 7, kolmandal 9 ning neljandal aastal 11 patsienti. Kuna vajadus võiks olla sarnane või jaotatav dupilumumabi sihtgrupiga, siis kuluneutraalsuse saavutamisel ei ole täpne prognoos oluline. Taotletava 30 mg annuse hinna korral kaasneks upadatsitiniibi rahastamisega 5-11 patsiendile põhjendamatut lisakulu 42 639 - 93 807 eurot.

Lisaks on taotleja soovinud upadatsitiniibi ja dupilumabi rahastuse laiendamist mõõduka haigusega patsientidele. Patsientide arv aastaks oleks taotleja prognoosi kohaselt ca 20 uut patsienti aastaks. Arvestades, et ca 10-20% patsientidest ei saavuta 16. ravinädalaks EASI skoori 50% langust ning nende patsientide ravi ei jätkuks, siis esimesel aastal tähendaks see lisakulu

kokkuvõttes ca 205 000 eurot. Teisel aastal oleks hinnanguliselt ravil 47 ning kolmandal 54 mõõduka AD-ga patsienti, mis tähendab lisakulu eelarvele 390 000 – 574 000 eurot. Kuna hüvitamise laiendamine suurendaks oluliselt patsientide arvu ja mõju eelarvele, on põhjendatud täiendava allahindluse saavutamine läbirääkimistel müügiloa hoidjatega.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud - teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, sest teenusel on piiritletud kasutamise näidustus ning patsient on dermatoveneroloogi jälgimisel. Liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimi rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks – upadatsitiniibi hüvitamisel on põhjendatud teenusega 271R ühetaoliste kohaldamise tingimuste kehtestamine:

(1) Haigekassa võtab eest tasu maksmise kohustuse üle järgmiste tingimuste koosinemise korral: ravi on alustatud dermatoveneroloogidest koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel raske atoopilise dermatiidiga (RHK 10 koodid L20.8 ja L20.9) patsiendile (EASI \geq 20) kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid.

(2) Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui tervishoiuteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud kesk- või piirkondlikus haiglas.

(3) Ravi jätkatakse pärast 16. ravinädalat vaid tõendatud efektiivse ravi – 16. ravinädalaks EASI skoori langus vähemalt 50% bioloogilise ravi algusest – korral.

(4) Ravi lõpetatakse 36. ravinädalal, kui bioloogilise ravi algusest ei ole saavutatud EASI skoori langust vähemalt 75%.

(5) Ravi jätkamisel pärast 36. ravinädalat hinnatakse ravivastust uuesti vähemalt iga kolme kuu järel ning ravi lõpetatakse, kui EASI skoor tõuseb rohkem kui 25% bioloogilise ravi alustamisel dokumenteeritud tasemest.

Mõõduka AD rahastamise korral tuleks baasväärtused defineerida järgmiselt: EASI \geq 16 ja BSA \geq 10%.

5. Kokkuvõte		
	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravi JAK-inhibiitoriga, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts	
Teenuse alternatiivid	Dupilumab (271R)	
Kulutõhusus	Kohane on kuluminimeerimise analüüs. Kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus 44%.	
Omaosalus	Ei ole kohaldatav	
Vajadus	Igal aastal täiendavalt 5-11 uut raske AD patsienti, mõõduka haigusega 20 uut patsienti aastas (taotleja prognoos)	
Teenuse piirhind	4-nädalase ravikuuri maksumus	
Kohaldamise tingimused	Põhjendatud, peaksid olema ühetaolised dupilumabiga, vt. punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kuna vajadus võiks olla sarnane või jaotatav dupilumumabi sihtgrupiga, siis kuluneutraalsuse saavutamisel ei ole täpne prognoos oluline. Taotletava 30 mg annuse hinna korral kaasneks upadatsitiniibi	

	rahastamisega 5-11 patsiendile lisakulu 42 639 - 93 807 eurot aastas. Ravi rahastamine mõõduka haigusega patsientidele (20-54) tähendaks lisakulu 1-3. aastal ca 205 000 -574 000 eurot.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Uus teenus „Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravi JAK-inhibiitoriga, 4-nädalane ravikuur ” alternatiivina bioloogilisele ravile. Upadatsitiniib vähendab nahasümptomeid, pärsib haiguse aktiivsust ning parandab elukvaliteeti. Ravimi efektiivsusandmeid pimekontrollitud randomiseeritud uuringutest on 16 nädala kohta. ETFAD/EADV seisukohavõttus on JAK-inhibiitorid ära märgitud kui uued perspektiivsed ja kiiretoimelised vahendid AD raviks, kuid mille pikaajalise ohutuse aspekte tuleb ravivalikul silmas pidada. Arvestades upadatsitiniibi ebaselget paremust dupilumabi ees, on kohaseks kuluminimeerimise analüüs. Kui 15 mg annuse aastane kulu on sarnane dupilumabile, siis 30 mg annuse kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus 44%. Selle mittesaavutamisel kaasneks lisakulu 5-11 patsiendi korral 42 639 - 93 807 eurot aastas. Ravi dupilumabiga/upadatsitiniibiga rahastamine mõõduka haigusega patsientidele (ca 20 uut pt igal aastal) tähendaks lisakulu järgneval kolmel aastal 205 000 - 574 000 eurot aastas.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Guttman-Yassky E et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:877-84.

² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597>

³ Guttman-Yassky E et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib Monotherapy in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results From Two Pivotal, Phase 3, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Studies (Measure Up 1 and Measure Up 2). Presented at the 29th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 29–31 October 2020, EADV Virtual Congress.

⁴ EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) part I and II (updated 24.01.2018)

⁵ Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema Task Force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J EADV* 2020

⁶ Siegels D et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2020;00:1–24.

⁷ Atlas SJ, et al. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Draft Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, May 14, 2021. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/12/ICER_Atopic-Dermatitis_Draft-Evidence-Report_051421.pdf

⁸ Brennan Z. Series of JAK inhibitor delays may signal an upcoming FDA adcomm. *Endpoints News*. 2021. <https://endpts.com/series-of-jak-inhibitor-delays-may-signal-an-upcoming-fda-adcomm/>

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10597>

¹⁰ <https://www.cadth.ca/upadacitinib-1>