

Warszawa, dnia 24 września 2020 r.

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.4331.20.2020.DG.9 dot. analizy HTA dla leku Rinvoq.

Znak sprawy: PLR.4600.2000.2019

Numer wniosku: R191213569

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo OT.4331.20.2020.DG.9 Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 14 września 2019 roku, dot. analiz HTA dla leku Rinvoq, upadacetynib, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabletek, kod EAN: 08054083020334, pragniemy przekazać następujące wyjaśnienia:

Ad. I. 1. cz. 1

Uwaga:

„Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Jako komparatory w analizach wnioskodawcy przyjęto substancje finansowane w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” - z pominięciem rytuksymabu. Rytuksymab jest wskazywany przez wytyczne praktyki klinicznej jako opcja dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznym lekiem modyfikującym przebieg choroby, a więc dla grupy chorych, która może zawierać się we wnioskowanej populacji. W związku



z powyższym rytuksymab powinien zostać uznany za jedną z technologii alternatywnych dla upadacetynybu we wnioskowanym wskazaniu.”

Odpowiedź:

W analizie problemu decyzyjnego na etapie doboru komparatorów przedstawiono i opisano wszystkie leki refundowane w programie lekowym B.33, w tym rytuksymab (RTX). Rytuksymab nie został jednak ostatecznie włączony do grona uwzględnionych komparatorów z pewnych obiektywnych przyczyn, które opisano poniżej.

Należy podkreślić, że zgodnie z § 4. ust. 3. pkt 1 Rozporządzenia przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzany w ramach analizy klinicznej powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W przedłożonej analizie klinicznej przedstawiono porównanie z 8 refundowanymi technologiami opcjonalnymi, tj. adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), golimumabem (GOL), infliksymabem (INF), tocilizumabem (TOC), baricytynibem (BAR) i tofacytynibem (TOF), zatem § 4. ust. 3. pkt 1 Rozporządzenia został w tym przypadku spełniony.

Trzeba także zauważyć, że dawkowanie rytuksymabu opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera [ChPL MabThera], które jest zalecane jako obowiązujące zgodnie z zapisami programu lekowego B.33, nie jest spójne z samymi kryteriami wyłączenia z programu. „Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg. Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby” [ChPL MabThera]. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 kryterium wyłączenia z leczenia jest „niestwierdzenie po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe”. Zgodnie z zapisami ChPL MabThera RTX powinien być podawany w przypadku utrzymywania się aktywnej postaci choroby, co w przypadku programu lekowego dyskwalifikuje z dalszego leczenia. W zaistniałej sytuacji istnieje sprzeczność w zakresie dawkowania RTX w programie lekowym B.33., co uniemożliwia wykonanie spójnej struktury obliczeniowej w ramach modelu ekonomicznego. Ponadto zupełnie inny schemat dawkowania czy częstotliwość monitorowania



leczenia RTX względem innych leków stosowanych w programie lekowym B.33 powodują utrudnienia w poprawnej implementacji tej technologii w strukturę modelu.

Dane ze Sprawozdań NFZ za IV kwartał dowodzą, że udziały RTX w programie lekowym B.33 systematycznie spadają i w latach 2016-2019 spadły z poziomu 8,2% na 4,6%. Rytuksymab jest zatem technologią o niewielkim udziale w leczeniu chorych na RZS (biorąc także pod uwagę fakt, że pewna populacja chorych, wielokrotnie mniejsza niż w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, stosuje niektóre terapie dostępne w programie lekowym B.33 w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów).

Należy także pamiętać, że RTX już historycznie został spozycjonowany w programie lekowym na ostatniej linii leczenia. Do 2014 r., kiedy to w programie lekowym B.33 refundowane były wyłącznie inhibitory TNF oraz RTX, tylko RTX nie miał możliwości bycia stosowanym w I linii leczenia. W związku z tym naturalna stała się sekwencja, w której po nieskuteczności leczenia inhibitorami TNF (w dozwolonej zapisami programu liczbie linii) terapią ostatniego wyboru był RTX. Podobna sytuacja utrzymała się w momencie pojawiania w programie kolejnych klas leków, tj. inhibitorów IL-6 (TOC) oraz inhibitorów JAK (BAR, TOF), które także (jak inhibitory TNF) są dopuszczone do stosowania w I linii leczenia. W związku z tym RTX nie jest realnie komparatorem dla wnioskowanej interwencji, ponieważ w praktyce klinicznej stosowany byłby na innych etapach leczenia.

Ad. I. 1. cz. 2

Uwaga:

„Ponadto, z treści wnioskowanego programu lekowego wynika możliwość zastosowania po sobie dwóch lub trzech inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF). Takie postępowanie jest także zalecane w odnalezionych przez wnioskodawcę wytycznych praktyki klinicznej. Przyjęcie przez wnioskodawcę inhibitorów TNF za komparator wyłącznie w pierwszej linii leczenia wydaje się więc niezasadne. Tym samym należy uwzględnić adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab oraz certolizumab pegol, a także wspomniany wyżej rytuksymab, jako komparatory w dalszych liniach leczenia.”

Odpowiedź:

Nazewnictwo I i II linii leczenia w kontekście przeprowadzonych metaanaliz sieciowych jest rozwiązaniem czysto umownym. W ramach metaanalizy przeprowadzonej w tzw. I linii leczenia porównano się ze wszystkimi przyjętymi w raporcie komparatorami. Jednakże badania, których



wyniki uwzględniono w tejże metaanalizie nie wykluczały i nie różnicowały grup chorych ze względu na stosowane wcześniej schematy leczenia (w badanej populacji chorych leczonych jednym z inhibitorów TNF mogli się zatem znaleźć także pacjenci wcześniej leczeni biologicznie). W związku z tym wyniki tej metaanalizy i poszczególnych porównań można interpretować i przyjmować za obowiązujące nie tylko w pierwszej, ale i kolejnych liniach leczenia.

Metaanaliza w II linii leczenia została przeprowadzona dodatkowo ponad to, co musi być wykonane zgodnie z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu. W ramach tejże metaanalizy porównano się wyłącznie z komparatorami szczególnego zainteresowania, tj. refundowanymi inhibitorami JAK oraz IL-6, a zatem lekami, które stały się dostępne w programie lekowym na długo po inhibitorach TNF. Przyjęto, że BAR, TOF oraz TOC są substancjami, które upadacytynib realnie może zastępować w praktyce klinicznej, dlatego też przeprowadzono dla nich osobną metaanalizę. Biorąc pod uwagę fakt, że historycznie inhibitory TNF były wykorzystywane w terapii na I linii leczenia, pozostałe klasy leków (jak inhibitory JAK oraz IL-6) mogą być stosowane po wykazaniu braku/utracy skuteczności inhibitorów TNF na kolejnych liniach leczenia (drugiej i następnych). Ponadto wzięto pod uwagę fakt, że inhibitory TNF ze względu na obserwowaną wyraźną erozję cenową mogą w niedalekiej przyszłości zostać objęte finansowaniem w ramach listy aptecznej, czego dowodzą procesy refundacyjne toczące się aktualnie w AOTMiT. W takiej sytuacji trudno wyobrazić sobie, by inhibitory TNF nie były stosowane przed innymi klasami leków.

Ad. I. 1. cz. 3

Uwaga:

„Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz. Analiza kliniczna (AKL) rozpatruje możliwość stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnych w dwóch liniach leczenia, podczas gdy w analizie ekonomicznej (AE) i analizie wpływu na budżet (BIA) dopuszczono stosowanie leków objętych programem lekowym B.33 w trzech liniach. Przyjęcie w AE założenia ograniczającego liczbę możliwych terapii do trzech, w tym jednej substancji z danej klasy leków, wymaga uzasadnienia. Tym bardziej, że pozostaje w sprzeczności z treścią wnioskowanego programu lekowego, który określa, że nie jest możliwe zastosowanie więcej niż ośmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, baricytynibu, tofacytynibu i upadacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.”

Jak już wspomniano w odpowiedzi na uwagę Ad. I. 1. cz. 2 badania, których wyniki uwzględniono w metaanalizie sieciowej, nie różnicowały grup chorych ze względu na stosowane wcześniej schematy leczenia, w związku z czym wyniki tejże metaanalizy można przyjmować za obowiązujące nie tylko w pierwszej, drugiej, ale i kolejnych liniach leczenia.

Analiza ekonomiczna jest natomiast tworzona celem prezentacji wszelakich kosztów i wyników zdrowotnych różniących porównywane technologie, które ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii oddziałuje na moment, w którym chory może zastosować kolejne linie leczenia, należy także uwzględnić wpływ tychże linii na wynik analizy celem przedstawienia pełnego obrazu rzeczywistości. Należy jednak przy tym pamiętać, że każdy model stanowi pewnego rodzaju uproszczenie tejże rzeczywistości klinicznej.

Uwzględniony w ramach analizy model z 3 liniami leczenia odwzorowuje w praktyce pełną ścieżkę leczenia chorych. Modelowanie schematów 8-liniowych, biorąc pod uwagę stopień złożoności leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i liczbę potencjalnych kombinacji leków stosowanych na poszczególnych liniach, jest rozwiązaniem technicznie niewykonalnym, a w późniejszym etapie nieweryfikowalnym. Przy strukturze modelu, w której uwzględniono konieczność zaprzestania leczenia w programie lekowym po 18 miesiącach terapii i możliwość ponownego włączenia na skuteczną terapię w programie w przypadku nawrotu choroby, modelowanie 3 linii leczenia jest i tak rozwiązaniem wyjątkowo rozbudowanym. W takiej sytuacji uwzględnienie czwartej i kolejnych linii leczenia miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik analizy (po pierwsze część chorych nie dotrwa w ogóle do tych etapów leczenia, a po drugie mechanizm dyskontowania powoduje, że koszty i wyniki zdrowotne generowane w okresach coraz bardziej odległych w czasie mają coraz mniejsze oddziaływanie na ostateczny wynik analizy).

W związku ze skalą rozbudowania modelu ekonomicznego i liczbą kombinacji leków na poszczególnych liniach założono, że w przyjętych w analizie podstawowej ścieżkach leczenia można stosować wyłącznie 1 substancję z danej klasy leków. Biorąc pod uwagę aktualne zapisy programu lekowego, jest to najbardziej prawdopodobny scenariusz, jaki może być spotykany w praktyce klinicznej. W początkowej fazie tworzenia programu lekowego B.33, w którym znajdowały się wyłącznie inhibitory TNF i rytuksymab, stosowanie więcej niż 1 leku z grupy inhibitorów TNF było dużo bardziej uzasadnione niż obecnie, ponieważ liczba dostępnych form leczenia była mocno ograniczona. W sytuacji, gdy aktualnie dostępnych jest kilka klas leków,



stosowanie kolejnych substancji z grupy inhibitorów TNF jest mniej uzasadnione, ponieważ każdy kolejny lek z danej grupy w sekwencji leczenia wykazuje coraz mniejszą skuteczność niż poprzedni. Ponadto model ekonomiczny uwzględnia dodatkową funkcjonalność, w ramach której użytkownik dla wybranego komparatora może ustawić dowolną kombinację leków stosowanych na kolejnych 2 liniach leczenia (w tym więcej niż jeden lek z danej klasy) i dla niej obliczyć wyniki analizy.

Ad. II. 2.

Uwaga:

„AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia baricytynibu jako komparatora dla wnioskowanej technologii w drugiej linii leczenia, pomimo zapisów wnioskowanego programu lekowego jednoznacznie wykluczających zastosowanie baricytynibu w innej linii leczenia niż pierwsza. Ponadto nieuzasadnione pominięcie rytuksymabu wśród komparatorów.”

Odpowiedź:

Uwzględnienie baricytynibu (BAR) jako komparatora w drugiej linii leczenia stanowi dodatkową analizę przedstawioną w raporcie, pomimo faktu, że substancja ta nie jest aktualnie refundowana w programie lekowym B.33. Minimalne wymagania w zakresie porównania z technologiami opcjonalnymi refundowanymi w danym wskazaniu są nadal spełnione.

Uwzględnienie BAR miało na celu przedstawienie pełnego spektrum potencjalnych zmian, jakie mogą nastąpić w programie lekowym B.33. Baricytynib jako jedyny lek w programie nie jest aktualnie refundowany w drugiej i kolejnych liniach leczenia, co nie znajduje uzasadnienia w wytycznych klinicznych, tym bardziej, że tofacytynib, a zatem lek z tej samej klasy, jest finansowany na wszystkich liniach leczenia. Można zatem przypuszczać, że objęcie refundacją BAR w I linii leczenia jest realnym scenariuszem w stosunkowo niedalekiej przyszłości.

Ad. II. 3.

Uwaga:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej uwzględniono jedynie badania, w których oceniana interwencja i komparatory były stosowane w skojarzeniu z metotreksatem. Natomiast obowiązujący program i wnioskowany



program dopuszczają leczenie w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby i w monoterapii.”

Odpowiedź:

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 stosowanie porównywanych technologii w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest podstawowym wariantem dawkowania leków. W przypadku przeciwwskazań do MTX, można stosować terapię w skojarzeniu z innymi klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh). W związku z tym do metaanalizy sieciowej oraz analizy klinicznej włączano również te badania, w których porównywane technologie podawano z innymi ksLMPCh.

Należy zauważyć, że stosowanie wnioskowanej interwencji i komparatorów w monoterapii jest sytuacją szczególną w rozumieniu programu lekowego, natomiast metaanaliza sieciowa została przeprowadzana dla podstawowego, klasycznego wariantu dawkowania opisanego w programie lekowym. Ponadto w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania SELECT-MONOTHERAPY, w którym udowodniono, że upadacytynib stosowany w monoterapii w porównaniu do metotreksatu w monoterapii jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Ad. III. 4.

Uwaga:

„Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W związku z brakiem badań randomizowanych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z etanerceptem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem pegol, tocilizumabem, tofacytynibem i baricytynibem, a także niewykazaniem w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej istotnych statystycznie różnic między ocenianą interwencją a komparatorami, AKL nie dostarcza podstaw do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów względem żadnego komparatora z wyjątkiem adalimumabu (wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane, w którym wykazano wyższość upadacytynibu nad adalimumabem). W przypadku dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne zalecaną przez wytyczne HTA techniką analityczną jest analiza



minimalizacji kosztów (CMA), przy braku dowodów na równorzędność efektów zdrowotnych zaleca się wykonanie analizy kosztów konsekwencji (CCA).”

Odpowiedź:

W § 5 ust. 2 pkt 1 i 2 Rozporządzenia stwierdza się, że analiza podstawowa zawiera:

- 1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii i oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;
- 2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.

W związku z tym, że wspomniane wyżej zapisy zobowiązują do wykonania analizy użyteczności kosztów, w przedłożonym raporcie takie oszacowania zostały przedstawione. Co prawda w § 5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia zwraca się uwagę na fakt, że w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (a zatem przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów), jednakże słowem kluczowym jest w tym przypadku „dopuszcza się”. Przeprowadzenie analizy CMA nie jest zatem rozwiązaniem bezwzględnie narzuconym, tym bardziej, że istnieją obiektywne przesłanki, iż analiza użyteczności kosztów może zostać wykonana. W ramach analizy klinicznej przedstawiono bowiem wyniki randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano wyższą skuteczność upadacytynibu względem adalimumabu, a zatem technologii opcjonalnej z § 5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia. Dzięki temu istnieją realne podstawy do modelowania w zakresie analizy użyteczności kosztów. Pomimo tego, że w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie wykazano statystycznie istotnych przewag upadacytynibu względem pozostałych technologii (ale wykazano nominalne przewagi numeryczne w zakresie poszczególnych punktów końcowych), nie stanowi to dowodu na to, że takie przewagi nie istnieją. Ponadto należy zwrócić uwagę na inne opracowania wtórne, w tym metaanalizy sieciowe opisane w publikacjach:

- Song 2019 (Song GG, Choi SJ, Lee YH., Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1563 - 1571),

• Pope 2020 (Pope J, Sawant R, Tundia N i in., Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis, Adv Ther. 2020;37(5):2356 - 2372),

• analizę MAIC opisaną w Edwards 2019 (Edwards C., Sawant R., Du E. i in., Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of upadacitinib versus tofacitinib in csDMARD-IR patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA), Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:358 – Praca zaprezentowana podczas European Congress of Rheumatology w 2019 roku),

które zgodnie przedstawiają korzyści z zastosowania upadacytynibu względem innych finansowanych dziś opcji leczenia. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, że upadacytynib, będący inhibitorem JAK II generacji, w przeciwieństwie do tofacytynibu i barycytynibu będących inhibitorami JAK I generacji, działa w sposób selektywny. Umożliwia to stosowanie leku w optymalnej dawce w zakresie skuteczności terapii przy akceptowalnym i możliwym do zarządzania profilu bezpieczeństwa. W związku z tym przewaga terapeutyczna upadacytynibu względem innych inhibitorów JAK, wykazana w oparciu o jego program badawczy i metaanalizę sieciową, znajduje potwierdzenie w mechanizmie działania leku i obiektywnych przesłankach klinicznych. Szczegóły i konsekwencje tego faktu opisano w publikacjach:

• Angelini 2020 (Angelini J., Talotta R., Roncato R. i in., JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future, Biomolecules. 2020 Jul; 10(7): 1002);

• Nader 2020 (Nader A., Mohamed M-E.F., Winzenborg I. i in., Exposure–Response Analyses of Upadacitinib Efficacy and Safety in Phase II and III Studies to Support Benefit–Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis, Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr;107(4):994-1003).

Powyższe stanowią merytoryczne uzasadnienie przeprowadzenia analizy metodą kosztów-żyteczności.

Ad. III. 5.

Uwaga:

„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).



W ramach BIA założono, że w I linii leczenia w programie lekowym stosowane są wyłącznie inhibitory TNF-alfa. Założenie to jest niezgodne z zapisami programu lekowego, ponadto w wyniku przyjęcia powyższego założenia technologia wnioskowana jest stosowana wyłącznie w drugiej linii leczenia i przejmuje udziały rynkowe jedynie od dwóch uwzględnionych w analizach komparatorów, tj. tofacytynibu oraz tocilizumabu. Powyższe założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są niezgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizie problemu decyzyjnego (APD), AKL oraz AE.”

Odpowiedź:

W analizie BIA przyjęto opisane w odpowiedziach na poprzednie uwagi historyczne spozycjonowanie inhibitorów TNF na I linii leczenia, co znajduje także odzwierciedlenie w praktyce klinicznej. Dane ze Sprawozdań NFZ za IV kwartał wyraźnie wskazują, że w latach 2016-2019 inhibitory TNF odpowiadały za ok. 2/3 udziałów w populacji chorych leczonych w programie lekowym B.33. Co prawda po pojawieniu się tocilizumabu w programie lekowym jego udziały zaczęły rosnać, ale jest to właśnie konsekwencja pojawienia się nowej klasy leków stosowanych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF.

Należy podkreślić, że analiza wpływu na budżet to część raportu HTA, w której analitycy starają się przedstawić najbardziej prawdopodobny przebieg przyszłych zjawisk, który będzie pociągał za sobą realne transfery pieniężne. Trudno sobie wyobrazić sytuację, w której lekarz mając już dzisiaj do wyboru kilka klas leków, rozpoczynał swoją decyzję terapeutyczną w pierwszej kolejności od konkretnego leku, a nie od wyboru klasy leków. Jeśli jakiś lekarz już dziś decyduje się na wybór jednego z dwóch inhibitorów JAK, to po objęciu refundacją trzeciego z nich będzie wybierał pomiędzy trzema inhibitorami JAK. Lekarz taki nie zacznie nagle rozważać wyboru pomiędzy trzecim inhibitorem JAK a inhibitorami TNF alfa. Dodatkowo założenie dotyczące przyjęcia inhibitorów TNF na I linii leczenia i niemożności stosowania ich na kolejnych etapach leczenia pozostaje w zgodzie z założeniami analizy ekonomicznej. Biorąc pod uwagę fakt, że analiza BIA korzysta ze struktury obliczeniowej analizy ekonomicznej, po niepowodzeniu leczenia jednym z inhibitorów TNF chory w kolejnej linii stosuje terapię z innej klasy leków.

Pozycjonowanie upadacytynibu na drugiej czy kolejnych liniach leczenia, a także założenie o przejmowaniu udziałów wyłącznie od inhibitorów JAK czy tocilizumabu, wiąże się także z opisanym w poprzednich odpowiedziach potencjalnym scenariuszem, iż inhibitory TNF mogą w niedalekiej przyszłości zostać objęte finansowaniem w ramach listy aptecznej. W takiej sytuacji trudno wyobrazić sobie, by inhibitory TNF nie były stosowane przed innymi klasami leków. Należy

abbvie

również podkreślić, że przedmiotem wniosku dla upadacystynibu jest program lekowy, a nie konkretna jego linia (co byłoby założeniem sztucznym i nie ma nic wspólnego z realnym pozycjonowaniem leków ani wytycznymi klinicznymi).

Z poważaniem,
Roman Markowski

Do wiadomości: Pan Adam Niedzielski, Minister Zdrowia, Ministerstwo Zdrowia.