

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.13.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

***W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z lekiem Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 97 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 97 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu  
.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 z późn. zm.), tj.:
  - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

**Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).**

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

## 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.1.2.3., str. 14 Rozdział 5.3, Tabela 29.</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „Analizy dołączone do wniosku refundacyjnego przygotowano dla populacji zawierającej się we wnioskowanej. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż to zarejestrowane (...)” <b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Pełne brzmienie wskazania zarejestrowanego leku Tecentriq brzmi: „Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego”. Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, gdyż w projekcie programu lekowego zawarto dodatkowe kryteria kwalifikacji dla populacji docelowej, wynikające m.in. z kryteriów włączenia i charakterystyki populacji leczonej w badaniu rejestracyjnym atezolizumabu, IMbrave150, np. [REDACTED].</p>
<p>Rozdział 4.1.4 (Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy) Strona 27</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych w badaniu IMbrave150, np. czasu do progresji, objawów raportowanych przez pacjentów czy zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (warto zauważyć, że wyniki te przedstawiono w ocenie np. PBAC 2020 i pERC 2020). (...)” <b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b></p>

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

	<p>Analitycy Agencji wskazują na brak wyników dla niektórych punktów końcowych, które były poddane ocenie w badaniu IMbrave150 i znalazły się w tekście analiz weryfikacyjnych zagranicznych agencji. Jednakże te wyniki nie znalazły się w recenzowanych publikacjach pełnotekstowych lub dodatkowych materiałach do nich upublicznionych jako doniesienia konferencyjne, zgodnie z założonymi kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego. Należy także zaznaczyć, że w ramach opisu wyników przeglądów systematycznych odnaleziono i podano dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu IMbrave150, które nie były prezentowane w pierwotnej publikacji, a zostały podane w przeglądzie systematycznym <i>Lim 2020</i> (np. informacje o zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem)</p>
<p>Rozdział 4.1.4 (Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy) Strona 27</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „<i>W AKL wnioskodawcy nie podano metodyki w oparciu, o którą przeliczano HR dla PLC vs SOR</i>” <b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> W analizie klinicznej zaznaczono, że takie wyniki były przeliczane samodzielnie, ale rzeczywiście nie przedstawiono informacji o szczegółowej metodzie – niemniej jednak, w przypadku zmiany kierunku porównania korzysta się ze standardowych metod: zmiany znaku wyniku w przypadku różnic w wartościach ciągłych danego efektu, lub odwrócenia wartości efektu w przypadku danych dychotomicznych (RR, OR, HR).</p>
<p>Rozdział 4.1.4 (Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy) Strona 27</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „<i>W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono danych szczegółowych (np. liczby pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami w porównywanych grupach), które posłużyły do oszacowania poszczególnych wyników metaanaliz, a następnie porównania pośredniego, co utrudniało weryfikację uzyskanych wyników.</i>” <b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> W rozdziale opisującym porównanie pośrednie rzeczywiście nie podano szczegółowych danych wykorzystanych w obliczeniach porównania pośredniego dla danego punktu końcowego, a jedynie zestawiono wyniki końcowe obliczeń oraz wynik porównania pośredniego (celem zachowania przejrzystości raportu). Jednak wyjściowe dane np. odnośnie liczby pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym w badaniach oceniających komparatory zostały przedstawione w tabelach podsumowujących wyniki oraz charakterystykę badań wykorzystanych w analizie, umieszczonych w załączniku do AKL.</p>
<p>Rozdział 4.1.4 (Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy) Strona 27</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „<i>W AKL wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie dla PFS, przy czym z badania IMbrave150 zaczerpnięto wyniki dla PFS, a z badania SHARP dla TTP. Wnioskodawca mógł wykonać porównanie pośrednie dla zgodnych punktów końcowych, ponieważ w tym pierwszym badaniu oceniono TTP jako drugorzędowy punkt końcowy (jednak wyników dla niego nie przedstawił Agencji)</i>”</p>

	<p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  Kwestię tą przedyskutowano szczegółowo w rozdziale poświęconemu zakresowi analiz porównania pośredniego (rozdział 7.4 AKL); które miało na celu porównanie PFS, zatem ten wynik wykorzystano jako podstawowy z badania IMbrave150, wskazując na wynikające z tego ograniczenia, które jednak miały charakter konserwatywny. Analiza TTP (czas do progresji choroby) mogłaby mieć jedynie charakter analizy wrażliwości lub analizy dodatkowej. Ponadto, w uwzględnionych źródłach dla badania IMbrave150 nie odnaleziono wyniku oceny TTP. Wyniki oceny TTP są natomiast dostępne w dokumencie agencji PBAC (referowanym w analizie weryfikacyjnej jako PBAC 2020) i według tego źródła, HR(TTP) dla porównania ATEZO+BEV vs SOR wynosi 0,70 (95% CI: 0,53; 0,92) (wynik w ocenie niezależnej komisji, ocena według RECIST v 1.1) – przyjmując tą wartość, w porównaniu pośrednim terapii ATEZO+BEV vs BSC HR(TTP) = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,57), co jest zbliżonym wynikiem do tego uzyskanego w ocenie PFS (HR = 0,34 [95% CI: 0,25; 0,47]) i nie zmieniało wnioskowania o skuteczności terapii ATEZO+BEV.</p>
<p>Rozdział 5.4,  str. 46</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „<i>wykorzystane dane z badania klinicznego IMbrave150 mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych efektów obserwowanych wśród polskich pacjentów z HCC (w związku z brakiem refundowanego, standardowego, aktywnego leczenia II linii po ATE+BEW).</i>”</p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  W badaniu IMbrave150, w momencie odcięcia danych dalsze leczenie systemowe otrzymało 20,5% pacjentów w ramieniu ATEZO+BEWA oraz 44,2% pacjentów w ramieniu sorafenibu. Najczęściej stosowanymi rodzajami leczenia były inhibitory kinazy tyrozynowej (odpowiednio 18,8% i 26,1% pacjentów) oraz immunoterapia (odpowiednio 1,2% i 18,8%). Chemioterapia była stosowana u niewielkiego odsetka chorych (1,2% po zakończeniu ATEZO+BEWA i 6,1% po zakończeniu SORA). Biorąc pod uwagę, że w momencie składania wniosku dla leku Tecentriq, zarówno TKI, jak i immunoterapia nie były systemowo refundowane w Polsce w ramach drugiej linii leczenia HCC, a stosowanie CTH nie jest zalecane przez wytyczne kliniczne, w analizie podstawowej nie uwzględniano kosztów dalszego leczenia systemowego przyjmując – zgodnie z aktualną standardową praktyką w Polsce – że dalsze postępowanie po progresji choroby ogranicza się do leczenia wyłącznie objawowego. Przyjęte założenie miało charakter konserwatywny, gdyż nie uwzględniono kosztów terapii drugiej linii ale uwzględnione efekty terapeutyczne na podstawie badania IMbrave150 uwzględniały kolejne linie leczenia a odsetek pacjentów poddawanych dalszemu leczeniu z udziałem terapii TKI / immunoterapii był znacznie wyższy w ramieniu sorafenibu, co powodowało zwiększenie efektu terapeutycznego w ramieniu</p>

komparatora. W obecnej sytuacji, w której od niedawna funkcjonuje finansowanie kabozantynibu (po niepowodzeniu leczenia sorafenibem) w ramach programu lekowego należałoby raczej stwierdzić, że wspomniane przez Agencję rozbieżności między badaniem klinicznym a realną praktyką staną się mniejsze. Co więcej, w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej dla leku Tecentriq przedstawiono wariant, w którym kabozantynib został uwzględniony jako spodziewana terapia reprezentująca leczenie dalszej linii pacjentów z HCC. Zakładając, że wyniki badania IMbrave150 uwzględniają efekt leczenia 2 linii, w wariancie tym dodano koszt kabozantynibu, co spowodowało zmniejszenie wartości wskaźnika ICUR poniżej progu opłacalności.

Należy ponadto zaznaczyć, że komparatorem dla leku Tecentriq w badaniu IMbrave150 było leczenie sorafenibem, natomiast w analizie ekonomicznej - strategia polegająca na zastosowaniu sorafenibu jedynie u chorych bez przerzutów poza wątrobę (39% pacjentów) oraz najlepszego leczenia objawowego (BSC) u chorych z rozsiewem pozawątrobowym (61% pacjentów). Jednocześnie w AE założono skuteczność komparatora na poziomie skuteczności sorafenibu w badaniu RCT, co jest równoznaczne z założeniem braku różnic w skuteczności sorafenibu względem BSC w podgrupie z rozsiewem pozawątrobowym. Podejście to należy uznać za wysoce konserwatywne, gdyż pomimo braku wykazania istotnego statystycznie wpływu SORA na OS w tej grupie chorych w badaniach RCT III fazy (SHARP i ACT), sorafenib wydłużał istotnie czas do progresji względem leczenia objawowego, co w konsekwencji mogło przekładać się na dodatkowy efekt w postaci QALY.

Z powyższych względów na konserwatywne należy także uznać założenie czasu leczenia sorafenibem pochodzącego z populacji ITT badania Imbrave150, obejmującej zarówno pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym jak i obecności EHS. Wyniki badań RCT dowodzą, że czas do progresji choroby podczas leczenia sorafenibem jest istotnie dłuższy u chorych bez przerzutów poza wątrobę, a zatem średni czas terapii w populacji ITT jest prawdopodobnie krótszy niż oczekiwana długość leczenia w podgrupie bez EHS, w której sorafenib stanowi refundowaną technologię opcjonalną wobec ocenianej interwencji w warunkach polskich. Innymi słowy, przyjęte założenie mogło prowadzić do niedoszacowania kosztu komparatora, gdyż wskutek wyższej skuteczności sorafenibu oraz ogólnie lepszego rokowania w podgrupie bez obecności EHS, czas leczenia sorafenibem w tej populacji jest najprawdopodobniej dłuższy (co potwierdza analiza danych sprawozdawczych dostępnych w Statystykach NFZ).

Podsumowując, wyniki analizy ekonomicznej są więc podwójnie konserwatywne – skuteczność BSC u 61% chorych przyjęto na poziomie sorafenibu, którego efekty zdrowotne w badaniu RCT

	<p>mogły być dodatkowo zawyżone poprzez stosowanie aktywnego leczenia dalszych linii u 44% pacjentów. W tym świetle, wynik analizy podstawowej może zaniżyć rzeczywistą efektywność kosztową leku Tecentriq w rozważanym wskazaniu.</p>
<p>Rozdział 6.3., Tabela 35. Rozdział 6.3.1., str. 50, Rozdział 11., str. 62</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „Oszacowania populacji docelowej w AWB wnioskodawcy uznano za niepewne. Porównanie danych wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji docelowej z otrzymanymi przez Agencję opiniami ekspertów (prof. M. Krzakowskiego, prof. E. Filipczyk-Cisarż, prof. P. Potemskiego) nie pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.”; „Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji (mając na względzie liczebności populacji wskazane przez ekspertów ankietowanych przez Agencję, które były wyższe od oszacowań wnioskodawcy) oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków, które to parametry w największym stopniu wpływały na wyniki AWB.”</p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Z rozdziału 3.3. AWA wynika, że eksperci poproszeni o konsultację w zakresie liczebności populacji docelowej dla atezolizumabu we wskazaniu do leczenia chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, podali wartości, z których wynika, że oczekują rozpoczęcia terapią ATEZO od ok. 240 do 600 pacjentów, przy czym dolny zakres został wskazany przez 2 ekspertów, a górny przez jednego z nich. Ponieważ pytanie zadane ekspertom brzmiało: „Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją”, wydaje się, że odpowiedzi ekspertów należy interpretować jako liczby chorych włączanych rocznie na ATEZO w stanie równowagi, i w początkowym okresie refundacji liczby te powinny być wyraźnie niższe. [REDACTED]</p> <p>Należy również zauważyć, że przedstawione oszacowania eksperckie wydają się bardzo uproszczone i przez to mogą być obarczone większą niepewnością. Tymczasem w analizie wnioskodawcy wykorzystano wyniki badania praktyki klinicznej firmy IQvia, w którym wzięło [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>odznacza się wyższą wiarygodnością niż szacunki eksperckie. Biorąc pod uwagę, że analiza wpływu na budżet powinna odnosić się do lokalnych warunków i opierać się na danych</p>



	<p>epidemiologicznych odzwierciedlających sytuację w Polsce, badanie rynkowe IQvia należy uznać za bardziej właściwe źródło danych epidemiologicznych w AWB.</p>
<p>Rozdział 5.3, Tabela 29.</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „<i>Biorąc pod uwagę, że pacjenci z zaawansowanym HCC mają słabe rokowanie, a prognozowane efekty zdrowotne w modelu wnioskodawcy są najprawdopodobniej przeszacowane, szczególnie dla ocenianej technologii lekowej, wysoce niepewne jest to, że będzie on odpowiadał 20 latom.</i>”</p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, ustalenie długości horyzontu czasowego powinno uwzględniać wszystkie istotne różnice w wynikach i kosztach porównywanych terapii. W praktyce wykonuje się to w oparciu o przebieg uznanych za najbardziej wiarygodne modele OS oraz ich walidację zewnętrzną. Jeżeli z przebiegu optymalnego (pod względem klinicznym i matematycznym) modelu OS wynika, że tylko niewielka część chorych dożywa pewnego punktu czasowego, może on zostać przyjęty jako wyznacznik horyzontu czasowego. Przyjmując, że długość horyzontu czasowego zwyczajowo zaokrągla się do pełnych lat, w punkcie czasowym 20 lat, modelowane przeżycie całkowite w ramieniu ATEZO+BEWA wynosi [REDACTED], a w ramieniu komparatora [REDACTED]. Tymczasem w punkcie czasowym 10 lat było to odpowiednio [REDACTED] - zdecydowanie zbyt dużo, aby arbitralnie ograniczać horyzont czasowy bez utraty istotnej informacji o możliwych różnicach między porównywanymi interwencjami. Na tej podstawie przyjęto, że odpowiednia długość horyzontu czasowego powinna wynosić ok 20 lat. Co więcej, w analizie wrażliwości analizowano wpływ innych długości horyzontu czasowego na wskaźnik ICUR. Konserwatywne skrócenie horyzontu do 10 lat powodowało [REDACTED] co świadczy o ograniczonym wpływie tego parametru na wynik końcowy.</p>
<p>Rozdział 5.3.1, str. 43</p>	<p><b>Uwaga analityków Agencji:</b> „<i>W analizie ekonomicznej nie podano uzasadnienia dla testowania alternatywnych modeli dopasowania do krzywej OS i TTOT dla sorafenibu (model złożony K-M z ekstrapolacją Weibulla).</i>”</p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> W przeprowadzonej analizie analizowano różne modele przeżycia, które zostały udostępnione przez autorów oryginalnego modelu ekonomicznego dla leku Tecentriq. Na podstawie przeprowadzonej analizy, zgodnie z ogólnie przyjętymi kryteriami uznano, że najlepszym dopasowaniem do danych w ramieniu ATEZO+BEWA charakteryzują się: model log-normalny (najniższa wartość BIC) oraz model uogólniony gamma (najniższa wartość AIC), natomiast w ramieniu sorafenibu – model log-normalny (najniższe wartości AIC i BIC). Na podstawie wizualnej oceny krzywych, długookresowe odsetki przeżyć uzyskane w modelu złożonym z estymatora K-M i ekstrapolacji krzywą log-normalną uznano za realistyczne i klinicznie zasadne, i je przyjęto w</p>

	wariancie podstawowym analizy. Natomiast model złożony z „ogonem” uogólnionym gamma lub Weibulla oceniono w ramach analizy wrażliwości. Rzeczywiście, model log-logistyczny również charakteryzował się dobrą jakością dopasowania do danych wg kryterium AIC, jednakże ocena wizualna tej krzywej w ramieniu komparatora nie potwierdzała zasadności jego wyboru. Również analitycy Agencji wskazują, że w ocenie innych agencji HTA nie było spójności w modelowaniu OS, a za optymalne uznawano różne rodzaje krzywych przeżycia. Tym bardziej więc trzymanie się standardowych zasad doboru modelu przeżycia wydaje się właściwym podejściem i potwierdza poprawność wyboru w niniejszej analizie.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>


\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.