

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.68.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”

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

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

Sebastian Schubert

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:

¹ 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 2019 r., poz. 784, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)*

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 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, zstępną lub wstępną w linii prostej lub osoby, z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Pełnomocnik Wnioskodawcy – Bayer Sp. z o.o.; zatrudnienie w Bayer Sp. z o.o. na stanowisku Head of Market Access.....

.....

⁵ 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

.....

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, w ykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 13, Strona 82	<p>Uwaga AOTMiT: „W AKL nie wykazano związku przyjętych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych (PFS) z klinicznie istotnymi punktami końcowymi (OS)”</p> <p>ODP: Należy mieć na uwadze, że oceniana technologia – Nexavar – jest przeznaczona do stosowania i w badaniu klinicznym była stosowana w pierwszej linii leczenia. Po ukończeniu udziału w badaniu chorzy obserwowani dalej pod kątem całkowitego przeżycia są nadal leczeni poza protokołem badania, co może prowadzić do różnic w traktowaniu pacjentów pomiędzy porównywanymi grupami. W takiej sytuacji różnicowanie dalszego postępowania może prowadzić do zakłócenia (ang. <i>confounding</i>) oceny OS. Natomiast PFS jest wiarygodnym wskaźnikiem skuteczności w ocenie terapii pierwszej linii – do wystąpienia progresji choroby pacjenci są leczeni w ramach protokołu badania, co zapobiega wystąpieniu błędu (<i>bias</i>) wynikającego z odmiennego traktowania pacjentów w grupie leczonej i kontrolnej. W wątpliwość można ponadto podać zasadność nazywania PFS wynikiem „surogatowym” – opóźnienie progresji nowotworu złośliwego jest bez wątpienia wynikiem istotnym i pożądanym zarówno z perspektywy celu terapii onkologicznej, jak i samego pacjenta.</p> <p>W aktualnych wytycznych oceny terapii przeciwnowotworowych zarówno EMA jak i FDA dopuszczają możliwość wykazania efektywności klinicznej nowych terapii na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS (EMA 2017, FDA 2018). W wytycznych EMA jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (<i>cure rate</i>) i przeżycie bez progresji (PFS) lub przeżycie wolne od choroby (DFS). W wytycznych FDA zauważono, że z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny (niż OS), ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia.</p> <p>Tę linię argumentacji zdają się przyjmować również agencje oceny technologii medycznej o uznanym doświadczeniu, które pozytywnie oceniły sorafenib w ocenianym wskazaniu: NICE (Wielka Brytania) (<i>NICE 2018</i>), AWMSG (Walia – zaakceptowano rekomendację wydaną przez NICE) (<i>AWMSG 2018</i>), SMC (Szkocja) (<i>SMC 2015</i>) oraz HAS (Francja) (<i>HAS 2015</i>). W agencji francuskiej dodatkowo uznano, że przy braku alternatywnego postępowania medycznego i przy jednoczesnym wydłużeniu PFS stosowanie leku przynosi dodatkowe korzyści w populacji docelowej (<i>HAS 2015</i>).</p> <p>Według raportu analizującego rekomendacje AOTMiT (Władysiuk</p>

2014), również polska Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydawała rekomendacje dla leków, w których główne informacje o efektywności leku wynikały z analizy punktów końcowych innych niż OS – w latach 2007-2013 było to ponad 30% procent wydanych rekomendacji. Autorzy raportu zaznaczyli też, że w przypadku 61% ocenianych technologii, które nie prowadziły do przedłużenia OS, wydano pozytywne rekomendacje (w tym warunkowe). Także w opinii komentującego cytowaną pracę profesora Piotra J. Wysockiego (komentarz w: Władysiuk 2014), w prowadzonych badaniach klinicznych w leczeniu paliatywnym, dotyczących nowych strategii terapeutycznych, wykazanie znamiennego wydłużenia OS staje się coraz mniej prawdopodobne.

Pomimo braku potwierdzonej korelacji PFS z OS w analizowanej jednostce chorobowej można zatem założyć, że obecnie PFS jest punktem końcowym traktowanym przez opiniotwórcze organizacje jako wystarczający surogat przeżycia całkowitego, szczególnie w przypadku populacji, gdzie wykazanie istotnych różnic w OS jest utrudnione ze względu na wczesny etap leczenia.

Ponadto należy wskazać na niespójność w podejściu AOTMiT do problemu korelacji parametrów PFS i OS. W przypadku oceny wniosku refundacyjnego dla produktu Caprelsa (wandetanib) we wskazaniu do leczenia raka rdzeniastego tarczycy (Zlecenie 132/2018) występuje sytuacja analogiczna do przypadku sorafenibu w odniesieniu do PFS i OS. W badaniu ZETA wykazano istotną przewagę wandetanibu w ocenie PFS, ale już nie OS, nawet mimo zastosowania korekty o wpływ efektu *crossover* z użyciem metody RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*). Mimo to, z AWA wynika, iż wnioskodawca nie wykonał w ramach analizy ekonomicznej obliczeń przy założeniu zrównania efektów OS dla wandetanibu i BSC (rozdział 5.2.3 AWA Caprelsa). Jednocześnie, inaczej, niż w przypadku oceny produktu Nexavar, kwestia wykazania korelacji OS i PFS nie została w jakikolwiek sposób poruszona przez Analityków Agencji, ani też nie wskazali oni na potrzebę przeprowadzenia obliczeń przy założeniu braku różnic w OS. Komentarz AOTMiT ogranicza się do stwierdzenia, iż „istnieje niepewność, co do rzeczywistego wpływu wandetanibu na przeżycie całkowite”. Jak pokazuje treść Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., niepewność związana z ograniczeniem danych OS nie ma charakteru krytycznego, gdyż produkt Caprelsa został właśnie wpisany na listę leków refundowanych. Wydaje się, że nie ma powodu, żeby kwestia przeżycia całkowitego została potraktowana inaczej w przypadku produktu Nexavar.

AWMSG 2018 All Wales Medicines Strategy Group. Sorafen b (Nexavar®). Reference No. 1416.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisaliinfo/1416>

	<p>Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.</p> <p>EMA 2017 EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man</p> <p>FDA 2018 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. https://www.fda.gov/media/71195/download</p> <p>HAS 2015 Haute Autorité de Santé. NEXAVAR (sorafenib), inhibiteur de protéine kinase. Avis de la CT du 03 juin 2015. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2044336/fr/nexavar-sorafenib-inhibiteur-de-protéine-kinase Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.</p> <p>NICE 2018 National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Technology appraisal guidance [TA535]. Published date: 08 August 2018. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta535 Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.</p> <p>SMC 2015 Scottish Medicines Consortium. SMC ID: 1055/15. Medicine name: sorafenib (Nexavar). Indication: Treatment of patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine. Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-fullsubmission-105515/ Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.</p> <p>Władysiuk 2014 Władysiuk M, Szmułto D, Wojciechowski P. Surrogate endpoints in assessment of clinical efficacy and safety of oncology drugs — analysis of AHTA Poland recommendations. <i>Oncology in Clinical Practice</i>. 2014;10(3):138-147.</p>
<p>Rozdział 4.1.2., Strona 29</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli raport dotyczący oceny efektywności klinicznej sorafenibu w analizowanym wskazaniu opracowany przez EUnetHTA w 2015 r., który nie został uwzględniony w przeglądzie wnioskodawcy”</p> <p>ODP: Raport EUnetHTA dotyczący sorafenibu nie jest zaindeksowany w bazach danych wyszczególnionych w wytycznych HTA, które zostały uwzględnione w wyszukiwaniu opracowań wtórnych przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy, dlatego nie został odnaleziony w ramach przyjętej strategii wyszukiwania. Niemniej jednak, raport ten nie jest przeglądem systematycznym spełniającym przyjęte kryteria włączenia i nie zostałby włączony do analizy klinicznej, gdyby został odnaleziony w ramach przyjętej strategii. Zgodnie z opisem metod w omawianym raporcie (s. 10) do oceny przez EUnetHTA wykorzystano analizę przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny (<i>the submission file</i>), EPAR i ChPL oraz międzynarodowe wytyczne kliniczne. Jest to zatem raport typu analizy weryfikacyjnej, a nie przegląd systematyczny (ten został przedłożony przez podmiot odpowiedzialny, ale nie jest dokumentem dostępnym, ponadto z uwagi na datę oceny – marzec 2015 rok, byłby to przegląd o wątpliwej aktualności).</p>

	<p>Ponadto wyniki przeglądu podmiotu odpowiedzialnego, zweryfikowanego przez EUnetHTA, były zgodne z tymi zaprezentowanymi w analizie klinicznej Wnioskodawcy – nie odnaleziono w nim dodatkowych badań, które nie zostałyby uwzględnione w przedstawionej analizie klinicznej, a jedynym odnalezionym badaniem spełniającym kryteria włączenia była próba DECISION, której wyniki zaprezentowano. W przeglądzie przedstawiono bardziej szczegółowe informacje dotyczące oceny jakości życia, pozwalające uzupełnić prezentowane wyniki o wartość SD dla średnich wartości wyniku poszczególnych skal oceny jakości życia oraz o przedziały ufności dla oceny średnich różnic ich wyniku pomiędzy analizowanymi grupami – te informacje nie wpływały jednak na wnioskowanie, gdyż wartości p wskazujące na istotność efektu lub jej brak zostały przedstawione w analizie klinicznej Wnioskodawcy. Dane z raportu pozwoliły również poszerzyć ocenę odpowiedzi o poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie, stabilna choroba, progresja choroby) – dane te również nie miały wpływu na wnioskowanie wynikające z analizy klinicznej, gdyż przypadki częściowej odpowiedzi na leczenie stanowiły wszystkie przypadki obiektywnej odpowiedzi na leczenie opisanej w analizie klinicznej, natomiast progresja choroby została ujęta w ocenie PFS. Stabilizacja choroby wystąpiła u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między nimi.</p> <p>Nieuwzględnienie raportu EUnetHTA (niestanowiącego przeglądu systematycznego) nie wpływa zatem na wnioski z analizy klinicznej.</p>
<p>Rozdział 4.1.2., Strona 29</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „Na stronie rejestru clinicaltrials.gov odnaleziono również wyniki końcowe badania DECISION, głównego badania RCT włączonego do AKL wnioskodawcy. Pomimo iż wnioskodawca zadeklarował przeszukanie przedmiotowego rejestru, powyższe wyniki nie zostały uwzględnione w przedłożonej analizie klinicznej.”</p> <p>ODP: W przeprowadzonej analizie klinicznej dokonano przeglądu bazy clinicaltrials.gov, ale zaznaczono, że w tej bazie poszukiwano trwających aktualnie (lub zakończonych, które w bazie zostały oznaczone jako jeszcze nieopublikowane) badań – nie przeglądano więc tej bazy w poszukiwaniu wyników opublikowanego badania DECISION, opierając analizę na danych opublikowanych w postaci artykułów pełnotekstowych lub doniesień konferencyjnych. Wyniki badań w rejestrze clinicaltrials.gov są zamieszczane przez sponsora danego badania lub głównych badaczy, jednak portal w żaden sposób nie gwarantuje poprawności prezentowanych danych. Dane takie można traktować jako uzupełnienie opublikowanych informacji, jednak należy pamiętać o ograniczeniach wiarygodności tych wyników, szczególnie w przypadku danych wcześniej nigdzie nie opublikowanych, a prezentowanych jedynie w rejestrze clinicaltrials.gov.</p> <p>Dodatkowe dane prezentowane w portalu clinicaltrials.gov dotyczyły</p>

	<p>wyników badania DECISION z dłuższego okresu obserwacji (wyniki końcowe, z odcięciem danych 30 sierpnia 2017), po około 8 latach obserwacji. Dane te nie zmieniały wyników ostatniej oceny OS przedstawionej w analizie wnioskodawcy – nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi grupami w ryzyku zgonu pacjentów w danym czasie, a wartość HR była zbliżona do tej przedstawionej w ostatniej opublikowanej ocenie i wyniosła 0,928 (95% CI: 0,713; 1,208) – mediany OS nie zostały wyznaczone z uwagi na niekompletność danych.</p> <p>Według analityków AOTMiT odnotowano istotne różnice w „ogólnym ryzyku zgonu” w trakcie trwania fazy z randomizacją, wskazujące na wyższe ryzyko w grupie sorafenibu, ale interpretacja tego faktu była utrudniona, z uwagi na <i>cross-over</i> pacjentów pomiędzy grupami. Należy jednak zauważyć, że szacowanie parametru RR (jak to uczyniono w AWA) nie jest prawidłowe dla niezdefiniowanego (nieznanego) okresu obserwacji. W przypadku danych, na podstawie których obliczono RR (<i>relative risk</i>), tj. liczb pacjentów, którzy zmarli w porównywanych grupach do daty odcięcia, nie jest możliwe stwierdzenie, czy okres obserwacji w punkcie odcięcia był jednakowy w porównywanych grupach (biorąc pod uwagę zróżnicowane momenty rekrutacji poszczególnych pacjentów jest to mało prawdopodobne). W takim przypadku jedynym właściwym i poprawnym sposobem porównania śmiertelności jest analiza krzywych przeżycia i szacowanie parametru HR (<i>hazard ratio</i>) dla zgonu. Przedstawienie RR w analizie weryfikacyjnej jest w tym przypadku nieprawidłowe metodologicznie i (pomimo zastrzeżeń dotyczących trudności interpretacyjnych – s. 47 w AWA) może prowadzić do fałszywych wniosków.</p>
<p>Rozdział 4.1.4., Strona 36</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „Ponadto, zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie NICE 2017 dotyczącym oceny efektywności klinicznej sorafenibu w analizowanej populacji, wartość mediany OS została wyznaczona, co z stoi w sprzeczności z wynikami prezentowanymi w AKL wnioskodawcy.”</p> <p>ODP: W przedstawionej analizie klinicznej jedynym źródłem informacji o przeżyciu całkowitym w dłuższym okresie obserwacji było doniesienie Brose 2016 – w doniesieniu tym nie przedstawiono informacji o medianach przeżycia. Nieprawidłowo, w opisie wyników zamiast stwierdzić brak danych, wpisano brak osiągnięcia median – które jednak, jak wskazują dane w raporcie NICE 2017, zostały osiągnięte. Fakt ten nie wpływa jednak na wnioskowanie wynikające z przedstawionych danych – różnice pomiędzy grupami nie zostały wykazane.</p> <p>Brose 2016 Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C de la, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK, Sherman S, Smit J, Chung J, Meinhardt G, Schlumberger M, Kappeler C. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (Rai-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. <i>Annals of Oncology</i>. 2016;27(suppl_6). doi:10.1093/annonc/mdw376.06.</p>

<p>Rozdział 4.2.1.1., Strona 39</p>	<p>W opisie wyników punktu końcowego „czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)” napisano: „W analiz głównej badania DECISION (Brose 2014) odnotowano istotne statystycznie, niższe o 44% prawdopodobieństwo dłuższego TTP w grupie pacjentów stosujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (11,1 mies. vs 5,7 mies., HR= 0,56, 95% CI: 0,43; 0,72; p< 0,0001)”</p> <p>ODP: Opis ten jest błędny, gdyż sugeruje niższe prawdopodobieństwo uzyskania wydłużenia czasu do wystąpienia progresji choroby wśród chorych otrzymujących sorafenib, podczas gdy terapia ta wydłużała czas do wystąpienia progresji (11,1 vs 5,7 miesięcy), zmniejszając istotnie ryzyko progresji w danym czasie (o 44%).</p>
<p>Rozdział 5.4, Strona 63</p>	<p>Uwaga AOTMiT: „w analizie przyjęto wartość HR dla przeżycia całkowitego na podstawie interim-analysis z punktu odcięcia maj 2013 r., mimo istnienia aktualniejszych danych dla tego parametru (punkt odcięcia lipiec 2015 r.).”</p> <p>W analizie ekonomicznej dla produktu Sorafenib, parametry krzywej Weibulla dla ramienia BSC wyznaczono w oparciu o parametry krzywej dla grupy sorafenibu oraz wartość hazardu względnego zgonu ze skorygowanej analizy RPSFT, wykorzystując własność proporcjonalnego hazardu modelu Weibulla. W analizie wykorzystano wartość HR z <i>interim-analysis</i> z punktem odcięcia danych z badania DECISION w maju 2013 r. Przyjęty HR, równy 0,69 [CI: 0,49-0,99] jest niższy od najnowszej dostępnej wartości z analizy ostatecznej (HR = 0,77 [CI: 0,58-1,02], punkt odcięcia lipiec 2015 r.). Nie wykorzystano najnowszej dostępnej wartości HR w analizie podstawowej, ze względu na potencjalną niezgodność wyników z przyjętymi w analizie krzywymi przeżycia, które pochodzą z analizy z wcześniejszego punktu odcięcia (maj 2013 r.). W publikacji Brose 2016, opisującej wyniki ostatecznej analizy przeżycia w badaniu DECISION, nie podano informacji pozwalających na odtworzenie krzywych przeżycia. Wykorzystywanie danych z różnych punktów odcięcia jest postępowaniem prowadzącym do zwiększenia niepewności oszacowania. Rzeczywiście, proste podstawienie innej wartości HR do danej krzywej OS skutkuje w modelu wzrostem ICUR, jednakże nie można przewidzieć jak dłuższa rzeczywista krzywa KM mogłaby zmienić przebieg i kształt dopasowanej do niej krzywej modelowej OS, i w efekcie na różnicę względem ramienia BSC.</p> <p>W analizie ekonomicznej wykorzystano zatem najbardziej aktualne dostępne krzywe przeżycia i odpowiedni dla nich HR, co jest postępowaniem umożliwiającym (w sytuacji niedostępności zaktualizowanych krzywych) uzyskanie najbardziej wiarygodnej wartości ICUR.</p>

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, w ykresu, strony)	Uwagi

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, w ykresu, strony)	Uwagi

* 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

Numer* (rozdziału, tabeli, w ykresu, strony)	Uwagi

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, w ykresu, strony)	Uwagi

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

⁶ 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 2019 r., poz. 784..)