

**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.4331.6.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

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 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 Konflikty 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 Konflikty 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu 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:**

Wiktor Janicki, Członek Zarządu Roche Polska Sp. z o. o.

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<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 2017, poz. 1938 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 2017, poz. 1938 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 OT.4331.6.2020.....
- ~~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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Tabela 32, s. 67	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> <i>Należy mieć na uwadze, że w ramach analizy podstawowej dane odnośnie OS nie pochodzą bezpośrednio z badania IMpower133, lecz [REDACTED]. W modelowaniu uwzględniono oszacowany w badaniu współczynnik HR dla OS z badania IMpower133</i></p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Wydaje się, że cytowany zapis w AWA wymaga doprecyzowania. <b>Oszacowanie efektu zdrowotnego</b> w postaci wartości HR, tj. względnego zmniejszenia hazardu zgonu w wyniku zastosowania leku Tecentriq w skojarzeniu z chemioterapią zamiast samej chemioterapii, <b>pochodzi bezpośrednio z badania RCT IMpower133 i jest wynikiem bezpośredniego porównania całkowitego przeżycia pacjentów leczonych atezolizumabem versus bez atezolizumabu w tym badaniu.</b> Mylące może być zatem użyte w AWA sformułowanie, jakoby w analizie podstawowej „dane odnośnie OS” nie pochodziły „bezpośrednio” z badania IMpower133. Natomiast [REDACTED]</p> <p>Należy podkreślić, że przed przystąpieniem do opracowania modelu dla leku Tecentriq w DRP analizie poddano uwagi AOTMiT do innych modeli ekonomicznych, zawarte w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla technologii medycznych wnioskowanych u chorych na nowotwory złośliwe płuca. Na tej podstawie stwierdzono, że [REDACTED], często budziła poważne wątpliwości analityków AOTMiT, jako mało wiarygodna. [REDACTED]</p> <p>Jednocześnie, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (s. 32) „W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.”. Nie byłoby zatem dopuszczalne [REDACTED]. Z tego względu, w celu spełnienia wymogów Rozporządzenia MZ w sprawie wymagań minimalnych oraz Wytycznych AOTMiT i jednocześnie – w celu zmniejszenia ograniczeń związanych z [REDACTED], na które zwracała uwagę AOTMiT w innych analizach weryfikacyjnych - w konstrukcji modelu dla leku Tecentriq w DRP dodatkowo wykorzystano [REDACTED].</p> <p>Należy podkreślić, że w toku opracowywania modelu rozważono zalety i ograniczenia zastosowania różnorodnych, opcjonalnych podejść w modelowaniu OS. W tym sprawdzono [REDACTED]</p>

	<p>Opisane ograniczenia takiego wariantu modelu oceniono jako poważne i – także w kontekście uwag AOTMiT zamieszczonych w innych analizach weryfikacyjnych - niemożliwe do zaakceptowania dla podstawowego wariantu analizy. Wylimitowanie opisanych ograniczeń w podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej było możliwe dzięki [REDACTED].</p> <p>Przyjęte podejście polega na [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Rozważano również [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Zatem wariant podstawowy analizy ekonomicznej stanowi najbardziej wiarygodne podejście, które jest obciążone najmniejszymi ograniczeniami spośród wszystkich możliwych do zastosowania przy dostępnych danych. Jednocześnie, dzięki dostępności [REDACTED] przedstawiony model (w wariantcie podstawowym) nie posiada ograniczeń wykazywanych przez AOTMiT w AWA, w odniesieniu do modeli [REDACTED]. Pozostałe rozważane warianty modelu uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Należy jednak mieć na uwadze, że ich wyniki obciążone są większą niepewnością i ograniczeniami w porównaniu do wyników wariantu podstawowego zaprezentowanego w analizach wnioskodawcy.</p>
s. 67	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> <i>Należy zauważyć, że co najmniej w początkowym okresie założenie proporcjonalności hazardów nie jest spełnione, co znacznie ogranicza wiarygodność wnioskowania opartego na tym założeniu.</i></p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Komentarz AOTMiT o „znacznym ograniczeniu wiarygodności” wnioskowania ze względu na niespełnienie założenia proporcjonalności hazardów „w co najmniej początkowym okresie” wymaga pewnego sprostowania. Wydaje się, że autorzy AWA nie uwzględnili w pełni przedstawionych już wyjaśnień dotyczących metodyki szacowania wartości HR w badaniu RCT <i>IMpower133</i>, wykazujących brak możliwości znaczącego wpływu niespełnienia wspomnianego założenia na wyniki analizy.</p>

	<p>Przeprowadzona ocena [REDACTED] [REDACTED] W późniejszym okresie można natomiast zaobserwować [REDACTED]</p> <p><sup>6</sup>. Przyjęcie [REDACTED] stanowi zatem akceptowalne podejście, a charakterystyczna dla immunoterapii, długookresowa skuteczność uzasadnia [REDACTED].</p> <p>Ponadto, na co zwrócono już uwagę na etapie uzupełnienia wniosku w ramach weryfikacji wymagań minimalnych, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]. W związku z tym przyjęcie [REDACTED] może – w przypadku niespełnienia kryterium proporcjonalności hazardów – odpowiednio zaniżyć lub zawyżyć efekt interwencji jedynie w poszczególnych przedziałach czasowych. Natomiast średni, „wypadkowy” efekt w łącznym horyzoncie badania nie powinien znacząco odbiegać od uzyskanego w badaniu. Tym samym niespełnienie proporcjonalności hazardów dotyczące wyłącznie początkowego okresu obserwacji nie może powodować istotnego błędu w oszacowaniu podstawowej wartości ICUR, gdyż wartość ta stanowi stosunek dodatkowych kosztów wnioskowanej terapii do „wypadkowego”, średniego efektu zdrowotnego, uzyskiwanego w całym analizowanym horyzoncie czasowym.</p>
s. 67-68	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> <i>W analizie podstawowej w ramieniu chemioterapii (placebo) uwzględniono dane odnośnie przeżycia całkowitego z [REDACTED], podczas gdy dostępne są dane z badania klinicznego IMpower133. (...) Dodatkowo na podstawie danych [REDACTED] szacowane jest przeżycie w ramieniu interwencji (pośrednio, przyjmując niepewne i z dużym prawdopodobieństwem błędne założenie o proporcjonalności hazardu dla OS – patrz wyżej).</i></p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Jak wykazano powyżej, w komentarzu do uwagi w tabeli na s. 32 AWA, podejście przyjęte w wariancie podstawowym, [REDACTED], cechuje się największą wiarygodnością spośród wszystkich możliwych podejść, biorąc pod uwagę dostępne dane. Co więcej, podejście autorów analizy ekonomicznej zostało ocenione przez samych analityków AOTMiT za „w pełni poprawne i akceptowalne” (s. 87 AWA). Ponadto, analitycy AOTMiT nie stwierdzili potrzeby przeprowadzenia obliczeń własnych w ramach analizy ekonomicznej.</p> <p>W odniesieniu do założenia proporcjonalności hazardów należy uwzględnić, że założenie proporcjonalności hazardów nie jest spełnione tylko w początkowym okresie obserwacji, a hazard względny zgonu estymowany za pomocą modelu regresji Coxa stanowi uśredniony efekt uzyskany w łącznym okresie obserwacji. Tym samym, jak już wykazano we wcześniejszym komentarzu, niespełnienie proporcjonalności hazardów dotyczące wyłącznie początkowego okresu obserwacji nie powoduje istotnego błędu w oszacowaniu podstawowej wartości ICUR.</p>
s. 68	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> [REDACTED]</p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Posługując się wynikami wybranych wariantów analizy wrażliwości należy mieć na</p>

<sup>6</sup> Chen TT. Statistical issues and challenges in immuno-oncology. *J Immunother Cancer*. 2013 Oct 21;1:18.

	<p>uwadze, że opcjonalne (względem wariantu podstawowego) podejścia możliwe do przyjęcia w modelowaniu (na podstawie dostępnych danych) są związane z poważnymi ograniczeniami – powodującymi, że dają one oszacowania ICUR mniej wiarygodne od uzyskanego w podstawowym wariantcie analizy.</p> <p>Jak opisano w analizie ekonomicznej (s. 37), [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p style="text-align: center;"><b>Zatem modelowanie OS</b></p> <p>poprzez [REDACTED] jest obciążone poważnymi ograniczeniami, które uznano za niemożliwe do zaakceptowania dla podstawowego wariantu analizy.</p> <p>Najbardziej wiarygodnym spośród możliwych przy dostępnych danych jest podejście przyjęte w wariantcie podstawowym, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] – i jako takie powinno stanowić podstawę oceny efektywności kosztów wnioskowanej terapii.</p>
s. 69 i s. 70	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> (...) [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p style="text-align: center;">(...)</p> <p>[REDACTED]</p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>[REDACTED]</p> <p>Ponadto, jak zauważają sami analitycy AOTMiT, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
s. 81	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> <i>Dodatkowo NICE oraz NCPE są w trakcie przygotowywania rekomendacji.</i></p> <p><b>Komentarz:</b>  Rekomendacja NICE dla wnioskowanej terapii lekiem Tecentriq obecnie jest już dostępna (<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10400/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10400/documents/final-appraisal-determination-document</a>) i jest ona pozytywna. NICE rekomenduje stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z KPE u wcześniej nieleczonych chorych z rozpoznaniem DRP w stadium choroby rozległej, z oceną sprawności 0-1 wg ECOG. W toku oceny NICE stwierdzono, że rozpatrywane wskazanie stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb klinicznych w odniesieniu do nowych opcji</p>

	<p><b>terapii.</b> Powołani eksperci kliniczni zwracali uwagę na długoletni brak postępów w leczeniu DRP oraz specyfikę choroby, w której w krótkim czasie dochodzi do gwałtownego pogarszania się stanu pacjentów leczonych chemioterapią, nawet pomimo początkowo uzyskiwanej poprawy. W związku z powyższym oraz ze względu na bardzo złe rokowanie w tej grupie chorych uznano, że wnioskowana interwencja spełnia kryteria terapii wydłużających życie pacjentów o szczególnie krótkim oczekiwanym przeżyciu (<i>life-extending treatments for people with a short life expectancy</i>), co z punktu widzenia NICE uzasadnia jej refundację przy wyższych wartościach ICUR.</p>
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>7</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

<sup>7</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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)



---

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.