

**Załącznik nr 1.3.** Odpowiedź na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące analizy klinicznej (punkty 2, 3 i 4 Pisma), proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

**Uwaga nr. 2:** „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu. Dla badania *IMbrave150* nie wskazano, że oceniano w nim zdarzenia niepożądane, dla badania *APT* – punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (tj. jakości życia) (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).”

W przypadku tabelki z charakterystyką badania *IMbrave150*, na liście punktów końcowych nie umieszczono oceny bezpieczeństwa, choć wyniki bezpieczeństwa zostały zaprezentowane w tabeli. Listę punktów końcowych uzupełniono, a poprawioną wersję tabeli zamieszczono w załączniku nr 2. W przypadku badania *APT*, listę punktów końcowych uzupełniono o informacje o ocenie jakości życia, natomiast wyniki oceny skuteczności uzupełniono o informację, że jakość życia nie różniła się pomiędzy analizowanymi grupami, ale autorzy badania nie podali żadnych wartości liczbowych. Zaznaczyć należy, że w przypadku badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim punkty końcowe, które nie są wykorzystywane w obliczeniach, nie mają znaczenia dla prowadzonej analizy klinicznej.

**Uwaga nr 3:** „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy dla badań *APT* i *SHARP* nie podano median: przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do progresji (TTP), które osiągnięto po podawaniu sorafenibu lub placebo, m.in. w podgrupie pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (EHS). Nie przedstawiono także metaanaliz (wraz z oceną heterogeniczności) dla OS, obiektywnej odpowiedzi na leczenie czy analizowanych zdarzeń niepożądanych dla najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w porównaniu do sorafenibu, m.in. w podgrupie pacjentów z EHS”

Ogółem, w rozdziale poświęconym wynikom porównania pośredniego nie prezentowano median, gdyż jedynym parametrem umożliwiającym przeprowadzenie obliczeń dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia był HR. W związku z tym, mediany nie niosą żadnej użytecznej informacji odnośnie wzajemnej efektywności ocenianego w porównaniu pośrednim leczenia. Niemniej jednak, mediany dla ocenianych w ramach porównania pośredniego punktów końcowych zostały przedstawione w tabelach z charakterystyką danego badania. Nie w każdym przypadku mediany były dostępne w literaturze źródłowej, stąd nie zostały przedstawione dla niektórych podgrup – niemniej jednak, w przypadku gdy mediana była podawana w literaturze źródłowej, została zaprezentowana. Mediany OS i TTP dla badania *SHARP* były dostępne w publikacji *Bruix 2012* w postaci wyników na wykresie, dla podgrupy z obecnymi MVI lub EHS: dane te zostały odczytane z wykresu i uzupełnione (tabelka z charakterystyką badania *SHARP*, uzupełniona o te dane, została przedstawiona w załączniku nr 2).

Metaanalizy badań *APT* oraz *SHARP* dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim zamieszczono w załączniku nr 2.

**Uwaga nr 4: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji, na temat bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia)”**

Poniżej przedstawiono wskazany przez AOTMiT brakujący przegląd informacji na temat bewacyzumabu.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu (gdzie było to możliwe konkretnie na temat produktu Avastin), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* oraz bazie *Adverse Event Reporting System* prowadzonej przez FDA (FAERS).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono dwa komunikaty bezpieczeństwa odnoszące się do stosowania bewacyzumabu. W pierwszym z nich wskazano, że u pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych produktem Avastin (bewacyzumab) zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki/żuchwy oraz że w większości tych przypadków pacjenci otrzymywali równocześnie lub w przeszłości bifosfoniany w postaci infuzji dożylniej. Zaznaczono, że zastosowanie produktu Avastin może być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy. Zalecono, aby potencjalne ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy w szczególności brać pod uwagę podczas jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bifosfonianów. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badania stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów, którzy otrzymują lub uprzednio otrzymywali bifosfoniany w postaci infuzji dożylniej, należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych (*URPL 2010*). Drugi dokument to komunikat do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem produktu Avastin. Wskazano w nim, że u chorych przyjmujących Avastin w ramach badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, niektóre zakończone zgonem. Zarekomendowano

przerwanie terapii produktem Avastin i wdrożenie odpowiedniego leczenia niezwłocznie po rozpoznaniu martwiczego zapalenia powięzi (URPL 2013).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Avastin są nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie oraz biegunka i ból brzucha. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane to: perforacja przewodu pokarmowego, krwotok i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. Na stronie EMA podano także, że produktu Avastin nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na bewacyzumab lub którykolwiek składnik preparatu, produkty otrzymywane z komórek chomika chińskiego lub inne rekombinowane przeciwciała. Nie wolno go podawać także kobietom w ciąży (EMA 2021).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA odnaleziono trzy dokumenty, w których poruszono: temat zgłoszeń reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem produktu Avastin i wykazano, że dostępne dane kliniczne wskazują, że ryzyko wystąpienia takich reakcji jest zgodne z aktualnymi informacjami o tym produkcie i nie ma konieczności wprowadzenia nowych działań regulacyjnych (PRAC 2013, PRAC 2013a) i zagadnienie przypadków uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (*generalised tonic-clonic seizures*) wymagające od podmiotu odpowiedzialnego przedłożenia do EMA raportu PSUR z przeglądem na temat napadów (*seizures*) związanych z bewacyzumabem, w tym uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (PRAC 2015).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) podano informację, że najczęstszymi AEs (> 10%) podczas stosowania produktu Avastin są: krwawienia z nosa, bóle głowy, nadciśnienie, nieżyt nosa, białkomocz, zmiany smaku, suchość skóry, krwotok, zaburzenia łożawienia, bóle pleców i złuszczone zapalenia skóry. Ponadto wskazano, że terapię bewacyzumabem należy zakończyć w przypadku wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, przetoki tchawiczo-przełykowej, przetoki 4 stopnia lub innych przetok obejmujących dowolny narząd, żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w 4 stopniu, poważnych tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a także u pacjentów, u których występują komplikacje w gojeniu się ran, które wymagają medycznej interwencji bądź u chorych z martwiczym zapaleniem powięzi (podawanie leku powinno być wstrzymane co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem, jak i 28 dni po nim i do całkowitego zagojenia się rany). W sytuacji występowania u chorego nadciśnienia tętniczego wymagane jest jego monitorowanie – leczenie powinno zostać przerwane, gdy nadciśnienie nie jest kontrolowane medycznie lub gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy bądź encefalopatia nadciśnieniowa. Przerwanie terapii bewacyzumabem jest też zalecane, gdy u pacjenta wystąpi zespół tylnej odwracalnej encefalopatii czy zespół nerczycowy (konieczne jest monitorowanie białka w moczu, ponowne wznowienie leczenia jest możliwe, gdy w moczu jest mniej niż 2 g białka). W momencie wystąpienia poważnych reakcji związanych z wlewem konieczne jest przerwanie leczenia i podanie odpowiedniej terapii. Wskazano, że podczas terapii odnotowano poważne lub śmiertelne krwotoki i dlatego produktu Avastin nie powinno się podawać w przypadku niedawnego krwioplucia. Zaznaczono też, że produkt Avastin może powodować uszkodzenie płodu i dlatego trzeba poinformować kobiety o takim ryzyku i wskazać na konieczność stosowania skutecznych metod

antykonceptyjnych. Konieczne jest także poinformowanie kobiet o ryzyku wystąpienia niewydolności jajników. Odstawienie analizowanego leku jest także niezbędne w przypadku chorych, u których stwierdzi się zastoinową niewydolność serca (FDA 2020). Znalaziono również informacje na temat potencjalnych poważnych zagrożeń czy nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez FAERS ze stycznia-marca 2020 r., w których podano, że w przypadku terapii produktem Avastin może wystąpić tętniak lub rozwarstwienie aorty i że FDA ocenia czy jest konieczność wprowadzenia z tego powodu osobnych regulacji (FDA 2020a). Na stronach FDA odnaleziono także informacje na temat wycofania z użycia danych partii bewacyzumabu z powodu wady systemu podawania leku czy też możliwości podania niesterylnego produktu, a także informację do lekarzy o możliwości zakupu przez nich niesterylnych/niezatwierdzonych urządzeń do iniekcji związanych z podawaniem produktu Avastin czy też podrobionego produktu Avastin (FDA 2012, FDA 2013, FDA 2019, FDA 2019a).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 grudnia 2020 r.) wśród chorych leczonych bewacyzumabem (przedstawiono informacji z bazy na temat ogólnego terminu „bevacizumab”) odnotowano łącznie 72696 przypadków zdarzeń niepożądanych – 67403 przypadki ciężkie (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 19090 zgonów. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 28435; 39,1%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 19312; 26,6%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 12520, 17,2%) (FDA 2020b).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 41765 przypadków zdarzeń niepożądanych dla bewacyzumabu (data odcięcia danych: 24 kwietnia 2021 r.). Wśród nich, najczęściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 10087, 24,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 9189, 22,0%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 5951, 14,2%) (EudraVigilance 2021).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 69214 chorych stosujących bewacyzumab. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 21956, 31,7%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n = 16778, 24,2%) oraz zaburzeń układu nerwowego (n = 10111, 14,6%) (WHO-UMC 2021).

Data przeprowadzenia oceny: 29.04.2021 r.

**EMA 2021** What are the risks associated with Avastin?

Dostępne on-line pod adresem:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**EudraVigilance** European database of suspected adverse drug reaction report. Bevacizumab.

**2021**

Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**FDA 2012** Purchasing Medications from Foreign or Unlicensed Suppliers Could Result in Serious Harm to Patients. 28 June 2012. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-integrity/fda-issues-letters-doctors-who-may-have-purchased-counterfeit-or-unapproved-prescription-drugs>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**FDA 2013** Gallant list of Doctors. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/media/91585/download>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**FDA 2020** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. AVASTIN. Recent major changes: 05/2020. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0169lbl.pdf)

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**FDA 2019** Pacifico National, Inc. dba AmEx Pharmacy Issues Voluntary Nationwide Recall for all Lots of Bevacizumab. August 30, 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pacifico-national-inc-dba-amex-pharmacy-issues-voluntary-nationwide-recall-all-lots-bevacizumab>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**FDA 2019a** AmEx Pharmacy Issues Voluntary Nationwide Recall for one Lot of Bevacizumab 1.25mg/0.05mL 31 G Syringe Due to Reported Defective Delivery System. April 29, 2019. Dostępne on-line pod adresem:

<https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/amex-pharmacy-issues-voluntary-nationwide-recall-one-lot-bevacizumab-125mg005ml-31-g-syringe-due>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**FDA 2020a** January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

- FDA 2020b** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Bevacizumab.  
Dostępne on-line pod adresem:  
<https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.
- PRAC 2013** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 4-7 November 2013.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-november-2013>  
Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.
- PRAC 2013a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 13-16 May 2013. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-13-16-may-2013>  
Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.
- PRAC 2015** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 3-6 November 2015.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-november-2015>  
Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.
- URPL 2010** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany (30.11.2010). Dostęp on-line pod adresem:  
<http://urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCna-informacja-dotycz%C4%85ca-przypadek%C3%B3w-martwicy-ko%C5%9Bci-szcz%C4%99ki%C5%BCuchwy-u-pacjent%C3%B3w-z-chorob%C4%85-nowotworow%C4%85>  
Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.
- URPL 2013** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Przypadki martwiczego zapalenia powięzi w związku z zastosowaniem produktu Avastin (bewacyzumab) (15.05.2013). Dostęp on-line pod adresem:

<http://urpl.gov.pl/pl/przypadki-martwiczego-zapalenia-powi%C4%99zi-w-zwi%C4%85zku-z-zastosowaniem-produktu-avastin-bewacyzumab>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

**WHO-UMC** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™. Bevacizumab.

**2021**

Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 29.04.2021 r.

W odpowiedzi na uwagi na dotyczące **analizy ekonomicznej (punkty 1, 5 i 6 Pisma oraz uwagi końcowe)**, proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga nr. 1: „Informacje zawarte w analizie ekonomicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. w przeglądzie systematycznym opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, nie uwzględniono publikacji spełniającej kryteria selekcji, tj.: C. Dubois de Gennes, et al., Preliminary results of a cost effectiveness model of atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) in France, *Value in Health*, December 01, 2020 (§ 2 Rozporządzenia).”

W przeglądzie wykonanym 14 grudnia 2020 r. badanie *Dubois 2020* nie zostało zidentyfikowane w żadnej z uwzględnionych baz (Pubmed, Embase, Cochrane), co wskazuje, że nie było jeszcze wówczas indeksowane w bazach. Szczegóły dotyczące metodyki oraz wyników zawartych w publikacji *Dubois 2020*, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka metodyki i wyniki analizy *Dubois 2020*.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Francja	Populacja: HCC	ATEZO+BEWA	<u>Różnica QALY</u>
	Sposób modelowania: PSM <sup>^</sup>	vs SORA	0,79 (2,49 vs 1,71)
	Typ analizy: CEA		<u>Różnica kosztów:</u>
	Perspektywa: wspólna		95 026€
	Horyzont: dożywotni;		<u>ICUR:</u>
	Dyskontowanie: 2,5% (koszty, efekty)		120 935 €/QALY

---

Źródło danych klinicznych: badanie  
IMbrave150

Źródło użyteczności: badanie  
IMbrave150 (EQ-5D-5L)

Próg opłacalności: bd.

---

<sup>^</sup> model przeżycia podzielonego (z ang. *partitioned survival model*);

Analiza ekonomiczna Dubois 2020 opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego przedstawia wstępne wyniki (z ang. *preliminary*) analizy kosztów-efektywności, przeprowadzonej z perspektywy wspólnej we Francji. Populację docelową stanowili dorośli chorzy na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka wątrobowokomórkowego (HCC), którzy nie kwalifikują się do chemoembolizacji i nie byli uprzednio leczeni systemowo. Ocenioną interwencją stanowiło skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu (ATEZO+BEWA) w porównaniu z sorafenibem (SORA). Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu przeżycia podzielonego. Koszty oraz efekty zdrowotne zostały poddane dyskontowaniu na poziomie 2,5%, a analiza obejmowała dożywotni horyzont. Wstępne wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że terapia skojarzona ATEZA + BEWA może być kosztowo-efektywna w porównaniu z terapią SORA - podstawowy ICUR wyniósł 120 935 €/QALY.

**Uwaga nr 5: „Podstawowa analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej nie wyjaśniono dlaczego w modelowaniu krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby wykorzystano model log-normalny, a nie model złożony z estymatora K-M i ekstrapolacji parametrycznej (funkcją log-normalną), które to postępowanie stosowano w modelowaniu OS i czasu trwania leczenia (TTOT)”**

Zgodnie z protokołem badania IMbrave150, ocenę odpowiedzi na leczenie (w tym progresji choroby) przeprowadzano w stałych odstępach czasowych co 6 tygodni, stąd przebieg estymatora Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji (PFS) charakteryzuje się „skokowym” spadkiem w 6-tygodniowych cyklicznych odstępach zgodnych z częstotliwością oceny odpowiedzi. W rzeczywistości jednak występowanie progresji choroby może następować w dowolnym momencie, niezależnie od ustalonego rytmu wykonywania badań obrazowych. Ponadto, projekt wnioskowanego programu lekowego zakłada ocenę odpowiedzi na leczenie z mniejszą częstotliwością (do 12 tyg.) niż w badaniu RCT, w związku z czym przebieg krzywej Kaplana-Meiera z badania IMbrave150 może nie w pełni odpowiadać warunkom polskim. Z uwagi na wskazane rozbieżności uznano, że krzywa w pełni parametryczna będzie bardziej wiarygodnie estymować rzeczywisty czas przeżycia wolnego od progresji w rozważanej populacji.

Należy zauważyć, że pozostałe krzywe przeżycia (OS i TTOT) pozbawione są powyższych ograniczeń, gdyż zgony i zakończenie leczenia były obserwowane w czasie ciągłym, stąd użycie estymatorów



Kapłana-Meiera w podstawowych modelach OS i TTOT obarczone jest mniejszą niepewnością niż w przypadku PFS.

**Uwaga nr 6: „Analiza ekonomiczna wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). 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) czy OS dla atezolizumabu z bewacyzumabem (model złożony K-M z ekstrapolacją uogólnioną gamma)**

W rozdziale 4.8.2.2 uzasadniono, że w analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (Weibulla dla SORA i uogólniony gamma dla ATEZO+BEWA). Jest to standardowe podejście w modelowaniu, w przypadku, gdy alternatywne warianty zgodnie z przyjętymi kryteriami doboru krzywej wskazują na również wysoki stopień dopasowania (kryteria AIC, BIC) oraz również wydają się zasadne klinicznie.

**Uwaga dodatkowa: „Proszę o wskazanie w modelu ekonomicznym sposobu umożliwiającego przetestowanie jednego z parametrów analizy wrażliwości, jakim był czas leczenia sorafenibem – 9 miesięcy**

Ustawienie scenariusza czasu leczenia sorafenibem – 9 miesięcy jest możliwe w zakładce „SoC (SORA & BSC)” poprzez zmianę wartości komórki „BV2” z domyślnej „1” (tj. czas leczenia SOR zgodnie z krzywą z badania RCT) na „2”.

**Uwaga dodatkowa: „Proszę o wyjaśnienie rozbieżności w odsetku pacjentów stosujących BSC w ramieniu komparatora podanym w analizie problemu decyzyjnego ( ), a tym zastosowanym w analizie ekonomicznej ( ), oszacowanych w oparciu o badanie IQvia 2020”**

Jak wspomniano w treści APD Tecentriq, badanie IQvia 2020a przeprowadzono w próbie polskich chorych poddanych procesowi kwalifikacji do programu lekowego B.5 z zastosowaniem sorafenibu (z uwzględnieniem zarówno pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani, jak i wykluczonych z programu; *IQvia 2020a*). W rozważanej próbie, chorych poddanych procesowi kwalifikacji rozpoczyna leczenie sorafenibem w ramach obecnego programu B.5, natomiast u nie jest podejmowane żadne leczenie systemowe. Należy podkreślić, że powyższe odsetki odnoszą się do populacji badania *IQvia 2020a*, tj. pacjentów poddawanych w praktyce klinicznej procedurze kwalifikacji do programu leczenia sorafenibem. Populacja ta różni się istotnie od populacji docelowej dla ATEZO+BEWA, gdyż

- pacjenci poddawani procedurze kwalifikacji do programu nie musieli spełniać kryteriów włączenia określonych w programie dla ATEZO+BEWA, np. stanu sprawności 0-1 według WHO, prawidłowej czynności narządów (np. Child-Pugh A)
- z drugiej strony, część pacjentów, z uwagi na znany rozsiew pozawątrobowy, mogła nie być poddawana procedurze kwalifikacji do programu B.5 (obecność EHS stanowi kryterium wyłączenia z programu dla sorafenibu);

Udziały uwzględnione w analizie wrażliwości CUA (■ - sorafenib, ■ - BSC) odnoszą się natomiast *stricte* do populacji docelowej pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego ATEZO+BEWA, w szczególności chorych w dobrym stanie sprawności i z czynnością wątroby Child-Pugh A. Wyznaczenie odsetków leczonych SOR i BSC w populacji docelowych wymagało zintegrowania wyników badania *IQvia 2020a* oraz badania dodatkowego *IQvia 2020a*; szczegółowe wyjaśnienia przedstawiono w analizie wpływu na budżet ocenianej interwencji.

Podsumowując, biorąc pod uwagę, że wskazane odsetki pacjentów nie stosujących aktywnego leczenia systemowego (■) odnoszą się do różnych populacji (warto również zauważyć, że w treści APD wskazano na możliwy brak reprezentatywności populacji badania *IQvia 2020a* względem populacji docelowej wnioskowanego programu), numeryczne różnice w ww. odsetków nie należy traktować w kategoriach rozbieżności oszacowań tego samego parametru.

**Uwaga dodatkowa: „Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności i bezpieczeństwa w analizie ekonomicznej, w celu dokonania ich weryfikacji”**

Załącznik nr 3 do niniejszego pisma, zawierający dodatkowe informacje na temat użyteczności stanów zdrowia oraz działań niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym, stanowi odpowiedzi na powyższą uwagę Agencji. Załączona referencja w całości stanowi tajemnice przedsiębiorstwa.