

**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>  | AOTM-OT-4351-7/2015  |
| <b>Tytuł:</b>  | Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61) |

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. I. Krasickiego 26, 02-611 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 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:**

Karol Tarasiński.....

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

Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)

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

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

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

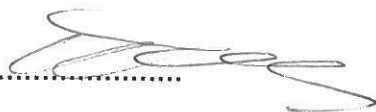
*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/malżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

Kierownik ds. ekonomiki zdrowia w firmie Bayer Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

27.03.2015.



<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi   |
|---|---|
| Rozdz.<br>4.5.4. oraz<br>rozdz. 5.2.2.            | <p>Przyjęcie przez AOTMiT w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet czasu trwania leczenia schematem octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (AA+P) równego 95 dni (3,1 miesiąca) zamiast 249 dni (8,2 miesiąca), na podstawie danych NFZ z realizacji programu lekowego w 2014 roku, zdaniem Wnioskodawcy niesie ze sobą następujące ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Program leczenia abirateronem obejmuje również chorych z CRPC z obecnością przerzutów do narządów trzewnych, u których średni czas leczenia jest znacznie niższy niż w populacji kwalifikującej się do leczenia Xofigo®, tj. podgrupie bez przerzutów trzewnych (mediana 3,7 mies. - <i>visceral</i> vs 8.2 mies. – <i>non-visceral</i>.; <i>Goodman 2014</i>). W związku z powyższym dane NFZ uwzględniające obie subpopulacje chorych nie stanowią wiarygodnego przybliżenia czasu leczenia w grupie bez obecności przerzutów trzewnych.</li> <li>• Wspomniane w AWA ograniczenia wynikające z braku informacji o sposobie obliczenia średniego czasu leczenia przez NFZ oraz faktu, że program wprowadzono w 2014 r.<br/>Mając na uwadze standardowy sposób przedstawiania danych przez NFZ można przypuszczać, że w oszacowaniu średniego czasu leczenia schematem AA+P uwzględniono chorych, którzy nie zakończyli leczenia w roku kalendarzowym. Udział tych chorych w łącznej liczbie objętych programem mógł być znaczący ze względu na fakt, że – jak wskazuje analiza kontraktów ze świadczeniodawcami w Informatorze NFZ - program dla leku abirateron realizowano głównie w drugiej połowie roku . Z tego względu oszacowanie średniego czasu leczenia może być zaniżone.</li> <li>• Należy zauważyć, że przyjęcie krótszego czasu leczenia AA+P równego 3,1 mies. oznacza jednoczesne założenie, że lek wiąże się ze znacznie niższą skutecznością niż w badaniu klinicznym (co wynika z faktu, że leczenie trwa do progresji). W takim przypadku nieuprawnione wydaje się przyjęcie tego czasu leczenia w ramach analizy minimalizacji kosztów, zakładającej brak różnic w efektach między Xofigo® a abirateronem.</li> </ul> |
| Rozdz.<br>4.5.4.                                  | <p>Założenie przez AOTMiT 6-krotnej liczby podań Xofigo®, zarówno w analizie podstawowej jak i analizie wrażliwości, zdaniem Wnioskodawcy jest nierealistyczne z następujących przyczyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Założenie w analizie podstawowej średniej liczby podań z badania RCT jest uzasadnione ze względu na fakt, że dane kliniczne w modelu pochodzą również z <i>ALSYMPCA</i> (zatem przyjęte w modelu efekty kliniczne zostały uzyskane dla poziomu zużycia leku obserwowanego w badaniu).</li> <li>• Analiza wrażliwości powinna odzwierciedlać niepewność oszacowań</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>parametrów modelu na poziomie populacji a nie pojedynczego chorego. Przyjęcie, że 100% pacjentów otrzyma maksymalną liczbę 6 dawek wydaje się mało realistyczne nawet w wariancie analizy wrażliwości, gdyż jest równoznaczne z założeniem, że u żadnego chorego nie wystąpi w okresie 6 miesięcy żadne z kryteriów zakończenia udziału z programu takie jak m.in. progresja choroby, pogorszenie stanu sprawności, nieakceptowalne działania niepożądane, rozpoczęcie nowego leczenia przeciwnowotworowego. Przykładowo, mediana czasu do progresji PSA w ramieniu Ra-223 badania <i>ALSYMPCA</i> wyniosła 7,4 mies. co wskazuje, że u pewnego odsetka chorych progresja ta wystąpi w okresie otrzymywania leku (do 6 mies.). Podobnie u 16% pacjentów w badaniu leczenie Ra-223 zostało przedwcześnie zakończone z powodu nieakceptowalnej toksyczności. Tymczasem założenie liczby podań równej 6 oznaczałoby, że 6-miesięczne przeżycie bez progresji wynosi 100%, a odsetek działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia – 0%, co nie jest zgodne z dowodami klinicznymi. Należy ponadto dodać, że przyjęty w analizie wrażliwości zakres zmienności dla czasu leczenia opierał się na przedziale ufności wokół średniej, co jest zgodne z zaleceniami wytycznych AOTM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W rozważanym przypadku, za względu na określenie maksymalnej liczby podań dla Ra-223, rozkład liczby dawek Xofigo jest lewostronnie skośny, natomiast w przypadku abirateronu, gdzie nie ma ograniczeń na liczbę podań (leczenie kontynuowane tak długo, jak długo uzyskiwana jest korzyść kliniczna), rozkład ten jest prawostronnie skośny. Jednoczesne założenie konserwatywnego oszacowania dla abirateronu (tj. mediany z <i>COU-AA-301</i>) i mediany liczby podań Xofigo z <i>ALSYMPCA</i> (wyższej od średniej) nie wydaje się uzasadnione.</li> </ul> |
|--|---|

\* 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*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi      |
|---|------------|
|   | Brak uwag. |

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli, | Uwagi |
|-------------------------------|-------|
|                               |       |

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

|                  |            |
|------------------|------------|
| wykresu, strony) |            |
|                  | Brak uwag. |

\* 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><br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | <b>Uwagi</b> |
|--|--------------|
|  | Brak uwag.   |

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

| <b>Numer*</b><br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | <b>Uwagi</b> |
|--|--------------|
|  | Brak uwag.   |

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