



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4350-14/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku XGEVA (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

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. 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 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:Andrzej Dziukała

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

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....

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

² 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.)

³ 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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu⁵:

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.

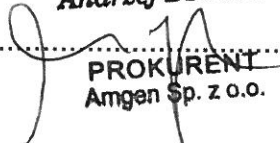
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Ja, Andrzej Dziukała, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą na podstawie umowy o pracę. Jednocześnie oświadczam, że ani ja ani żaden z członków mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, które zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, zstępnymi i wstępnymi w linii prostej ani z osobami, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu.

.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Andrzej Dziukała


PROKURENT
Amgen Sp. z o.o.

21 MAJ 2015

⁵ niepotrzebne skreślić

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 2.1. Niespełnianie minimalnych wymagań, str. 7, 3.3.1.2. opis pod tabelą numer 9, str. 13	W piśmie z dnia 5 maja 2015 roku o sygnaturze MZ-44/2015 napisano, że analiza kliniczna zawiera szczegółowo opisane kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa (podrozdziały 7.4.2 i 7.5.2.). W ramach II etapu przeglądu systematycznego włączano wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu (jeśli w badaniach oceniano mniej istotne punkty końcowe, np. farmakokinetyka i farmakodynamika w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa), natomiast w III etapie przeglądu systematycznego (ocena radioterapii) analizowano jedynie najistotniejsze punkty końcowe, które w sposób szczegółowo wskazano w kryteriach włączenia (zgon, czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby, objawów choroby bądź nawrotu, czas kontroli miejscowej, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zabiegi ratujące, stan sprawności, korzyść z leczenia, nasilenie bólu, sprawność stawów, przerzuty odległe oraz profil bezpieczeństwa). Należy przypomnieć, że zestawienie wyników dla porównania denosumabu z radioterapią miało jedynie charakter poglądowy, dlatego w III etapie wybrano jedynie najistotniejsze punkty końcowe (przy czym ostatecznie analizowano zdecydowaną większość punktów końcowych pochodzących z badań dla radioterapii).
Rozdział 2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją, komentarz po tabelą numer 5, str. 10,	W odniesieniu do propozycji objęcia refundacją leku Xgeva we wskazaniu GCTB w ramach programu lekowego uprzejmie informujemy, iż zgodnie z definicją ustawową zawartą w art. 2 pkt 18) Ustawy refundacyjnej - program lekowy to program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy. Substancja denosumab objęta jest obecnie refundacją w ramach listy leków refundowanych (Prolia, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml) zatem niemożliwym wydaje się utworzenie programu lekowego z tą samą substancją czynną.
Rozdział 3.1.2, str. 12	<i>Zgodnie z włączonym do przeglądu systematycznego badaniem (Chawla 2013) denosumab badany był w populacji pacjentów z zaplanowaną operacją chirurgiczną która wiązała się ze znacznymi powikłaniami (ang. morbidity). U pacjentów tych zaplanowanym leczeniem było usunięcie operacyjne guza, nie zaś radioterapia, w związku z czym za potencjalny komparator można uznać także leczenie chirurgiczne.</i> W analizie wskazano, że leczenie chirurgiczne nie zostało wymienione w ramach wywiadu pogłębionego z ekspertem-klinicystą jako opcja terapeutyczna, którą mógłby zastąpić denosumab. Leczenie to jest stosowane bowiem jako leczenie towarzyszące DEN (tj. jednym z celów podania denosumabu było zmniejszenie objętości guza umożliwiające wykonanie mniej okaleczającego zabiegu oraz zapobieganiu nawrotowi dzięki podaniu DEN po zabiegu chirurgicznym) lub w przypadku chorych z nieoperacyjnym guzem nie stanowi alternatywy. W ramach III etapu przeglądu systematycznego włączano także badania, w których radioterapia stosowana była jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu (schemat analogiczny do leczenia denosumabem – leczenie towarzyszące zabiegowi chirurgicznemu). W badaniu Chawla 2013 podanie radioterapii nie było możliwe, ponieważ chorzy poddani resekcji otrzymywali następnie denosumab (oraz przed zabiegiem chirurgicznym) - celem badania była ocena denosumabu, nie można zatem oczekiwać, że chorzy będą leczeni radioterapią. Należy ponownie podkreślić, że zgodnie z opinią eksperta, denosumab nie stanowi alternatywy dla operacji, ale pozwala zmniejszyć jej inwazyjność. W związku z tym, wybór leczenia chirurgicznego nie może być uznany za zasadny.
Rozdział 3.3.1.1., str. 13	Badanie <i>Shi 2013</i> znacznie odbiegało długością okresu obserwacji od pozostałych badań, dane z tego badania nie zmieniają ogólnego wniosku.
Rozdział 3.3.1.4., str. 15	<i>Publikacje Thomas 2010 oraz Chawla 2013 różniły się kryteriami włączenia pacjentów do badania, tj. w badaniu Thomas 2010 brano pod uwagę tylko pacjentów dorosłych, natomiast w badaniu Chawla 2013 brano pod uwagę dorosłych i młodzież (≥12 lat), która osiągnęła dojrzałość szkieletową.</i> Obie populacje były zatem zgodne z kryteriami włączenia oraz populacją określoną we wniosku refundacyjnym, a badania <i>Chawla 2013</i> oraz <i>Thomas 2010</i> nie zostały poddane metaanalizie. Nie można zatem uznać powyższego za ograniczenie. Uwzględnienie obu badań pozwala na przedstawienie pełnych danych dla analizowanej populacji. Dodatkowo należy podkreślić, że zgodnie ze standardową praktyką przeprowadzania badań klinicznych nie można rozpocząć badania na dzieciach, dopóki nie zostanie wykazana skuteczność i bezpieczeństwo leku w

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>populacji dorosłych. Badanie <i>Thomas 2010</i> zostało przeprowadzone przed badaniem <i>Chawla 2013</i>, a zatem było zgodne z praktyką przeprowadzania badań klinicznych.</p> <p><i>Dla części punktów końcowych z badania Chawla 2013 (z publikacją Martin-Broto 2014) oraz Thomas 2010 nie określono okresu obserwacji, w którym dokonano pomiaru.</i></p> <p>W analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane. Należy zaznaczyć, że w przypadku badań oceniających leczenie nowotworów, precyzyjne określenie okresu obserwacji często jest utrudnione.</p>
Rozdział 3.3.1.5., str. 16	<p><i>W opinii analityków za największe ograniczenie syntezy wyników należy uznać brak bezpośredniego porównania DEN vs RTH. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki, będące podstawą modelowania w analizie ekonomicznej, są jedynie zestawieniem skuteczności DEN oraz RTH. Ze względu na charakter badań nie istnieje dla tych technologii wspólne odniesienie, które mogłoby pozwolić na porównanie ich skuteczności.</i></p> <p><i>Na niejednorodność wyników wpływa także różny okres prowadzenia badań (dla RTH to nawet kilkanaście i więcej lat) co wiąże się z różną jakością opieki medycznej (...).</i></p> <p><i>Dodatkowo, w przypadku radioterapii wnioskodawca do analizy klinicznej włączył wszystkie badania przeprowadzone na chorych z GCTB (niezależnie od możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego), w związku z czym populacja docelowa przeglądu jest szersza od populacji wnioskowanej).</i></p> <p>Wszystkie powyższe ograniczenia zostały już wymienione w analizie, zatem analitycy przygotowujący AKL mieli świadomość ich istnienia. Jednak jak wielokrotnie podkreślano, ze względu na specyfikę badań oraz innowacyjność leczenia denosumabem, porównanie DEN i RTH może mieć charakter jedynie poglądowy. Specyfika działania radioterapii jest inna, gdyż ma opóźniony efekt działania, w związku z tym metodyka badań będzie różnić się od tej dla badań dla denosumabu.</p>
Rozdział 4.3., str. 26. Uwaga nr 1.	Ograniczenie zostało wymienione w analizie, zatem autorzy analizy mieli świadomość jego istnienia.
Rozdział 4.3., str. 26. Uwaga nr 2.	<p>Zgodnie z opinią eksperta-klinicysty w populacji chorych operacyjnych, u których zabieg operacyjny może spowodować ciężkie okaleczenie mogą być stosowane: zabiegi chirurgiczne, radioterapia lub denosumab. Ekspert kliniczny nie wskazał innych adjuwantów, w szczególności nie stosowane są bisfosfoniany (np. kwas zoledronowy) i interferon. W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w <i>Analizie klinicznej</i> odnaleziono 19 badań (<i>Xu 2013, Boriani 2012, Ruggieri 2012, Ruggieri 2010, Junming 2008, Sharma 2002 oraz Bertoni 1992, Kriz 2012, Bhatia 2011, Leggon 2004, Caudell 2003, Feigenberg 2003, Miszczyk 2001, Chakravarti 1999, Miszczyk 1999, Nair 1999, Hart 1997, Malone 1995 i Turcotte 1993</i>) w których radioterapia była stosowana jako leczenie uzupełniające, co dodatkowo stanowi argument za przyjętym rozwiązaniem.</p> <p>Ponadto analitycy AOTMiT w analizie weryfikacyjnej wskazują, że radioterapia może być stosowana jako leczenie adjuwantowe (str. 26 analizy weryfikacyjnej). Nie jest zatem jasne, dlaczego zdaniem Agencji zasadne miałyby być porównanie z leczeniem chirurgicznym bez adjuwantowej radioterapii.</p> <p>Porównanie z leczeniem chirurgicznym bez adjuwantowej radioterapii nie jest uzasadnione ponieważ takie leczenie nie jest stosowane w populacji, w której zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Dodatkowe argumenty, za wyborem komparatora w populacji chorych na operacyjny GCTB przedstawiono w odpowiedzi na uwagę z Rozdziału 3.1.2, str. 12.</p>
Rozdział 4.3., str. 26-27. Uwaga nr 3.	Abstrakt <i>Ferrari 2014</i> nie został uwzględniony w analizie skuteczności, w związku z czym modelowanie oparto na wynikach badania <i>Chawla 2013</i> . Należy jednak zwrócić uwagę, że informacja na którą powołuje się Agencja (u 52% leczonych DEN wykonano operację) jest niepełna i nie wystarcza do prawidłowego wnioskowania, ponieważ istotna jest nie tylko liczba operacji ale także ich rodzaj, w szczególności stopień okaleczenia. Zgodnie z tym samym abstraktem u 72% (86/116) pacjentów, u których przeprowadzono operację była ona mniej okaleczająca niż pierwotnie zakładano, w szczególności: u 10 pacjentów, u których planowano przeprowadzenie hemipelwektomii, zabiegu uniknęło 8 pacjentów (u pozostałych 2 pacjentów przeprowadzono zabiegi mniej okaleczające); u 40 pacjentów, u których planowano przeprowadzenie amputacji zabiegu uniknęło 32 pacjentów (u pozostałych 8 pacjentów

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>przeprowadzono zabiegi mniej okaleczające). Wyniki przedstawione w abstrakcie potwierdzają założenia przyjęte w analizie ekonomicznej. W raporcie wielokrotnie podkreślano, (zgodnie z opinią eksperta-klinicysty), że stosowanie DEN umożliwia zastąpienie zabiegów chirurgicznych stosowanych w leczeniu GCTB poprzez zabiegi mniej okaleczające, np. z reguły pozwala uniknąć amputacji kończyny i zastąpić ją alloplastyką, co może istotnie przyczynić się do zmniejszenia stopnia niepełnosprawności chorych na GCTB. W analizie ekonomicznej w ramieniu DEN uwzględniono zabiegi chirurgiczne, których rozkład przyjęto na podstawie publikacji <i>Chawla 2013</i>.</p> <p>Przyjęcie rozkładu wykładniczego dla progresji choroby zostało przyjęte ze względu na brak długookresowych badań klinicznych. Ograniczenia te zostały opisane w raporcie. Rozwiązanie proponowane przez analityków Agencji nie znajduje potwierdzenia w danych klinicznych, ponieważ w związku z brakiem badań randomizowanych nie można wnioskować o braku różnic w skuteczności uwzględnionych technologii.</p>
Rozdział 4.3., str. 27. Uwaga nr 4.	<p>Zgodnie z klasyfikacją badania w skali NOS, NICE oraz AOTMiT jakość badań <i>Caudell 2003</i> i <i>Ruka 2010</i> została oceniona jednakowo. Jednocześnie ze względu na charakter obu publikacji: retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, porównanie wyników tych badań nie jest uprawnione. Nie ma zatem podstaw, aby uznać, że cechy badania <i>Ruka 2010</i> wskazane przez Agencję świadczą, że jest to badanie bardziej reprezentatywne od badania <i>Caudell 2003</i>. Badanie <i>Caudell 2003</i> zostało wybrane do uwzględnienia w analizie podstawowej ponieważ zawierało wyniki w zakresie punktów końcowych istotnych z punktu widzenia rozpatrywanego wskazania dla obu subpopulacji (operacyjnego i nieoperacyjnego GCTB), co umożliwiło zwiększenie spójności analizy tj. zapewnienia, że metodyka użyta do oszacowania prawdopodobieństw wystąpienia stanów w ramieniu komparatora jest taka sama dla obu subpopulacji. Badanie <i>Ruka 2010</i> zawiera jedynie oszacowania dla populacji chorych na nieoperacyjnego GCTB.</p> <p>Ponadto publikacja <i>Roeder 2010</i> na którą powołuje się Agencja, zawiera wyniki obserwacji próby liczącej tylko 5 chorych, w związku z czym nie stanowi wiarygodnego źródła do wnioskowania na temat skuteczności radioterapii i można ją uznać za studium przypadku. Została wykluczona w przeglądzie systematycznym na etapie selekcji abstraktów.</p>
Rozdział 4.3., str. 27. Uwaga nr 6.	<p>Spadek użyteczności związany z wiekiem nie jest istotnym czynnikiem ograniczającym jakość życia w analizowanej populacji ponieważ wpływ choroby i leczenia na przeżycie jest bardzo mały (zdaniem eksperta klinicysty GCTB nie ma istotnego wpływu na długość życia chorych), dotyczy wszystkich żyjących osób i nie będzie różniący w analizowanej populacji. Nie jest także oczywiste, czy u osób z nowotworem spadek jakości życia związany z wiekiem występuje w takim samym stopniu jak w populacji generalnej. W analizie ekonomicznej uwzględniono najistotniejsze czynniki wynikające z charakteru choroby nowotworowej, oddziałujące na jakość życia: ból nowotworowy oraz utrata sprawności ruchowej w związku z przeprowadzeniem zabiegów okaleczających.</p>
Rozdział 4.3., str. 27. Uwaga nr 7.	<p>W analizie ekonomicznej koszty DEN wyznaczono na podstawie średniej długości terapii oszacowanej na podstawie dwóch źródeł: raportu <i>AOTM-OT-431-32/2014</i> („średni czas leczenia – 12 miesięcy (na podstawie opinii eksperta;)” oraz odpowiedzi eksperta-klinicysty przedstawionych w załączniku do <i>Analizy klinicznej</i> (średnia długość terapii – 2 lata) Wyznaczenie średniej z obu źródeł, jest zatem uprawnione ponieważ większa zbiór informacji użytych do wyznaczenia kosztu leku, przez co poprawia precyzję oszacowań i wiarygodność analizy. W cytowanym przez Agencję zdaniu autorzy analizy mieli na myśli maksymalną długość terapii uwzględnioną w analizie (przyjętą jako górne ograniczenie zakresu zmienności). W analizie opisano sposób wyczenia czasu trwania terapii, jednak być może opis ten został źle zrozumiany, w naszej opinii jest to jednak prawidłowy sposób wykonania obliczeń. Dla analizy ekonomicznej zasadnicze znaczenie ma średni czas terapii DEN. Należy także zwrócić uwagę, że ekspert, do którego autorzy analizy wystąpili o opinię, wskazał jednakowy czas leczenia w przypadku leczenia nieoperacyjnego i operacyjnego GCTB.</p>
Rozdział 4.3., str. 5.2., str. 28. Uwaga nr 8.	<p>Wariant z dyskontynuacją nie został uwzględniony w analizie w żadnym z zaprezentowanych wariantów.</p>
Rozdział 5.2., str. 33. Uwaga nr 1.	<p>W <i>Analizie klinicznej</i> wskazano, że w „75-90% przypadków zlokalizowany jest w kościach długich (udowej, piszczelowej, promieniowej, ramiennej)”. Zakres wartości dla odsetka pacjentów z nieoperacyjną postacią GCTB oszacowano przy założeniu, że nieoperacyjny</p>

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	GCTB jest zlokalizowany po za obszarem wskazanych kości. W analizie weryfikacyjnej analitycy Agencji wskazują badanie <i>Thomas 2010</i> w którym u ok. 20% chorych pierwotny guz olbrzymiokomórkowy nie kwalifikuje się do przeprowadzenia resekcji. Wielkość ta jest zbliżona do wielkości parametru uwzględnionego w analizie.
Rozdział 5.2., str.33-34. Uwaga nr 2.	W badaniu klinicznym skuteczności denosumabu biorą udział ośrodki usytuowane na terenie Polski, a proces rekrutacji do badania nie został zakończony (na dzień złożenia analizy), co stanowi uzasadnienie założeń o leczeniu części chorych w ramach badania klinicznego.

* 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, 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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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