



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:	OT.4351.7.2017
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”

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 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: KRZYSZTOF KORNAS.

Dotyczy wniosków będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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

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;

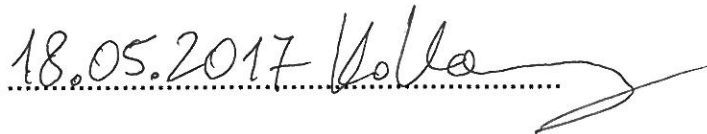
posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym 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 wiążą 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.


.....
.....
.....
.....
.....

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.


Data składania i podpis osoby składającej DK1 18.05.2017 

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 10. Tabela 46. Strona 76.	<p>Od dnia złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, lek Tagrisso (ozymertynib) został objęty refundacją w kolejnych państwach, tj. w Grecji oraz w Słowenii. W ww. państwach poziom refundacji tych leków wynosi 100%, leki te są refundowane bez żadnych warunków i ograniczeń, w tym nie zostały zawarte instrumenty dzielenia ryzyka.</p>
Str. 15 oraz str. 73 (Instrument dzielenia ryzyka (RSS))	<p>Potwierdzamy, że zamysłem Wnioskodawcy przy tworzeniu RSS</p>  <p>Rozumiemy wyzwania systemowe związane z wdrożeniem i weryfikacją takiego mechanizmu RSS i jesteśmy gotowi znaleźć odpowiednie rozwiązania. Jednocześnie zwracamy uwagę, że finalne warunki wdrożenia mechanizmu RSS będą przedmiotem ustaleń Wnioskodawcy z Komisją Ekonomiczną, Ministrem Zdrowia i przedstawicielami NFZ w toku procesu refundacyjnego Leku.</p> <p>Dziękujemy za zwrócenie uwagi na konieczność zapewnienia dostępu do badań potwierdzających status mutacji T790M. Pragniemy również podkreślić, że jako Wnioskodawcy zależy nam na optymalnym dostępie pacjentów do diagnostyki molekularnej (w tym przypadku mutacji T790M). Jesteśmy otwarci na dyskusję, w ramach procesu refundacyjnego, o rozwiązaniach które taki dostęp zapewnią.</p>
Rozdz. 5.3.1, piąty akapit	<p>Należy zauważyć, że rokowanie pacjentów z zaawansowanym NDRP <u>bez wyróżnienia</u> podgrupy pacjentów ze względu na mutację w genie EGFR i zastosowaną terapię celowaną przeciwnowotworową jest niekorzystne, czego dowodem jest niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszącym tylko 3% podany w APD. Jednak w przypadku podgrupy pacjentów z NDRP z obecnością mutacji w genie EGFR wyniki badań obserwacyjnych [Inoue 2016, Lin 2016] zidentyfikowanych dla obecnie dostępnych terapii celowanych lekami EGFR-TKI wskazują, że 5-letnie przeżycie w tej populacji wynosi ok. 20% (mediana OS 30,8 miesiąca) i jest istotnie dłuższe niż obserwowane w przypadku leczenia P-CTH (mediana OS między 8 a 10 miesięcy).</p>

Poza tym dane z badań klinicznych AURAext/AURA2 wskazują, że 1-letnie i 2-letnie przeżycie pacjentów stosujących OZM jest wyższe niż wartości przeżyć podane przez ekspertów.

	Przeżycie	
	1-letnie	2-letnie
Opinia ekspertów (aktualna praktyka)	40-50%	15-20%
Opinia ekspertów (OZM)	70%	30-40%
Dane zaobserwowane w badaniach klinicznych OZM (AURAext/AURA2)	81,9%	

W świetle wyników klinicznych uzyskanych dla OZM w porównaniu z P-CTH można spodziewać się, że w przypadku wnioskowanej populacji tj. pacjentów, u których wystąpiła oporność na terapię EGFR-TKI spowodowaną mutacją T790M, zastosowanie terapii celowanej OZM spowoduje wydłużenie przeżycia pacjentów względem obecnej praktyki z wykorzystaniem P-CTH, podobnie jak miało to miejsce w przypadku obecnie dostępnych EGFR-TKI, gdzie w badaniach obserwacyjnych realnej praktyki klinicznej wykazano, że wpływ na PFS (wykazany wcześniej w badaniach rejestracyjnych) przekłada się na 5 letnie przeżycie na poziomie 20%.

W konsekwencji dożywotni horyzont czasowy jest jedynym właściwym do uwzględnienia pełnego spektrum efektów i kosztów związanych z terapią OZM wśród pacjentów z populacji docelowej analizy.

Str. 32, ostatni akapit

Pragniemy zwrócić uwagę, że skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa OZM został potwierdzony w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (7 abstraktów konferencyjnych). Jakkolwiek są to publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (powód wykluczenia ich z AWA), to jednak są to na ten moment jedyne dostępne dane potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Należy też dodać, że badania obserwacyjne zostały przeprowadzone m. in. w Austrii (82 pacjentów) oraz Francji (364 pacjentów), i uzyskano wyniki spójne z wynikami badań klinicznych przeprowadzonych w warunkach kontrolowanych.

Ważnym aspektem jest także fakt, że w wykluczonych badaniach obserwacyjnych stosowano różne metody wykrycia mutacji T790M (guz, osocze) i wykazano, że skuteczność jak i bezpieczeństwo leczenia OZM nie zależy od metody użytej do wykrycia mutacji T790M.

Str. 35 drugi akapit, str. 37 pkt 10, 11 oraz

Wszyscy pacjenci w badaniu AURA3 mieli stwierdzoną mutację T790M na podstawie materiału tkankowego z guza. Wynika to z faktu, że w momencie tworzenia protokołów badań z grupy AURA (w tym AURA3), technologia biopsji płynnej nie była jeszcze szeroko dostępna. Dlatego jednym z celów badań AURA była walidacja wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) jako materiału diagnostycznego dla mutacji w genie EGFR (w tym mutacji T790M).

Spośród 419 pacjentów włączonych i zrandomizowanych w badaniu, jedynie 3 osoby (2 z grupy OZM, 1 z P-CTH) miały negatywny wynik mutacji T790M w oparciu o badanie z tkanki guza i zostały zrandomizowane w wyniku pomyłki. Pozostali pacjenci (416) mieli potwierdzoną mutację T790M w oparciu o badanie z tkanki guza. Zatem **status mutacji T790M jest znany u wszystkich 419 osób włączonych do badania AURA3, w tym u 76 chorych opisanych w AWA jako pacjenci z niejasnym statusem mutacji. Przytoczone w AWA 76 osób, (18% z 419 zrandomizowanych) miało potwierdzoną mutację T790M na podstawie testu z tkanki guza i jedynie nie można było u nich przeprowadzić testu ctDNA (np. z powodu niedostarczenia materiału).**

Obecnie dostępne dane dowodzą, że osocze oraz tkanka guza stanowią komplementarne materiały do diagnostyki mutacji T790M i stosowane wspólnie stanowią najbardziej efektywny sposób identyfikacji pacjentów z mutacją T790M.

Za rozpoczęciem diagnostyki mutacji T790M w genie EGFR od próbki osocza (ctDNA) przemawiają następujące fakty:

1. Jest to metoda znacznie mniej inwazyjna niż biopsja materiału tkankowego z guza nowotworowego
2. Pobranie krwi obwodowej jest procedurą związaną ze znacznie mniejszym prawdopodobieństwem powikłań niż biopsja guza nowotworowego
3. Podczas gdy nie każdy pacjent może poddać się biopsji guza nowotworowego (stan kliniczny, choroby współistniejące, przyjmowane leki), krew można pobrać od praktycznie każdego chorego
4. Wynik badania diagnostycznego z osocza krwi jest uzyskiwany szybciej niż podobnego badania z tkanki (bioptat tkankowy wymaga odpowiedniej obróbki histopatologicznej)
5. Diagnostyka mutacji T790M z osocza wykazuje się czułością na poziomie 70% oraz bardzo wysoką specyficznością (Oxnard et al. 2016).
6. Diagnostyka mutacji T790M z osocza jest w większości przypadków tańsza niż biopsja tkanki guza.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że przy progresji, ponowna biopsja możliwa jest jedynie u 80,5% pacjentów. Dodatkowo, aż 25,6% pobranych biopsji nie pozwala na diagnostykę molekularną (brak lub niewystarczająca ilość komórek nowotworowych). Oznacza to, że w grupie 100 kolejnych progresujących pacjentów, uzyskanie wyniku badania mutacji T790M z biopsji będzie możliwe tylko dla ok 60 pacjentów (*Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting*(GFPC study 12-01, Chouaid et al. 2014, Lung Cancer).

Str. 37 pkt 11
Str. 72 pkt 4

Należy podkreślić, że pacjenci z mutacją T790M wykrytą w osoczu odnoszą taką samą korzyść kliniczną jak pacjenci z mutacją T790M wykrytą w tkance gdyż biopsja z tkanki guza, jak i test z osocza (tzw. biopsja płynna) są równorzędnymi metodami wykrywania mutacji T790M (Oxnard et al. 2016). Tym samym testy przeprowadzane na podstawie materiału z biopsji guza oraz testy przeprowadzone na podstawie osocza (biopsja płynna) są równorzędne w odniesieniu do możliwości zakwalifikowania pacjenta do leczenia ozymertynibem, co potwierdza ChPL Tagrisso, a także wytyczne praktyki klinicznej w NDRP ESMO 2016 oraz NCCN 2017.

Różnice w obu metodach (ctDNA oraz badanie z tkanki guza) jest wypadkową dwóch czynników tj. różnic czułości metody diagnostycznej w krwi i w tkance oraz heterogenności samego guza. Podczas gdy czułość metody diagnostycznej detekcji mutacji T790M dla materiału z guza jest wyższa i jest bliska 100%, czułość tej samej metody dla osocza (ctDNA) jest niższa i wynosi ~70% (Oxnard et al. 2016) w porównaniu z reprezentatywnym materiałem tkankowym. Może zatem zdarzyć się, że mutacja wykryta w tkance guza nie zostanie potwierdzona badaniem w krwi. Może się także zdarzyć sytuacja w której pobrany materiał tkankowy nie jest reprezentatywny dla całego guza (zjawisko heterogenności guza) i nie wykrywa się mutacji, podczas gdy jest ona wykrywana testem z osocza (ctDNA w osoczu pochodzi z komórek nowotworowych z różnych fragmentów guza). Dlatego też osocze oraz materiał tkankowy stanowią wzajemnie uzupełniające się materiały diagnostyczne (Oxnard et al.; JCO 2016 oraz The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016.

W związku z tym określenie pacjenci „fałszywie pozytywni” przytaczane w AWA jest niewłaściwe i mylące, gdyż pozytywne oznaczenie mutacji T790M, czy to na podstawie badania ctDNA czy też badania z tkanki guza jest równoważne i wystarczające do potwierdzenia statusu mutacji T790M. W przypadku porównywania dwóch rodzajów materiału (ctDNA vs tkanka guza) dla tej samej metody diagnostycznej określeniem bardziej oddającym naturę obserwowanego zjawiska jest „zgodność” (ang. *concordance*) pomiędzy próbkami.

Poza tym dostępna jest dodatkowa analiza badania AURA (Oxnard et al, *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 28 (October 2016) 3375-3382), w ramach której wykazano że skuteczność OZM okazała się być bardzo spójna (odpowiednio chorzy z pozytywnym wynikiem z guza ORR 62%, PFS 9,7 mies. oraz z pozytywnym wynikiem z osocza ORR 63%, PFS 9,7 mies). Warto też zauważyć, że pacjenci z negatywnym wynikiem testu z osocza mieli dość dobre wyniki leczenia (ORR 46%, PFS 8,2 mies.), co potwierdza, że wśród chorych z negatywnym testem z osocza zasadne jest przeprowadzenie testu na podstawie biopsji z guza, gdyż prawdopodobnie część tych chorych ma mutację T790M, jednak

	niewykrytą w teście z osocza (niższa czułość testu z osocza). Jak już wspomniano powyżej, takie podejście ujęto w programie lekowym.
Str. 41 akapit pod tabelą 25, str. 49, 79	<p>UWAGA dotyczy pogrubionego fragmentu: „SAE zakończone zgonem stwierdzono u 4 osób (1%) w grupie OZM: niewydolność oddechowa (n=2), zapalenie płuc (n=1), zawał niedokrwieny serca (n=1) i u 1 (<1%) w grupie P-CTH: szok hipowolemiczny.”</p> <p>Zrozumiałym jest podkreślenie w analizie bezpieczeństwa SAE zakończonych zgonem. Jednak należy zwrócić uwagę na istotne szczegóły zaobserwowanych zdarzeń oraz ogólny kontekst profilu bezpieczeństwa OZM.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wśród 4 (1%) SAE zakończonych zgonem w grupie OZM, tylko jedno (0,3%) - zapalenie płuc – zostało uznane za możliwie związane z leczeniem OZM. Pozostałe 3 zgony w przeprowadzonej ocenie zostały uznane za niezwiązane ze stosowanym leczeniem OZM. Natomiast w grupie P-CTH wystąpiło 1 SAE zakończone zgonem (0,7%) – szok hipowolemiczny – i zostało ono uznane za możliwie związane z leczeniem P-CTH. 2. Należy podkreślić, że w badaniu AURA3 wykazano korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii OZM wobec P-CTH w zdecydowanej większości punktów końcowych oceny bezpieczeństwa w tym AE ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u 23% i 47% pacjentów odpowiednio z grupy OZM i P-CTH (tabela 25 AWA). Dodatkowo należy podkreślić, że SAE związane z leczeniem w grupie OZM wystąpiły u ponad 4-krotnie mniejszego odsetka pacjentów niż w grupie P-CTH (AURA3).
Str. 57 akapit 4	Przeprowadzono dodatkowe obliczenia uwzględniając 5000 iteracji. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności OZM względem P-CTH oszacowano na poziomie 5,6% w wariancie bez RSS i [REDACTED]
Str. 58 (horyzont czasowy), rozdz. 5.3.1 drugi, trzeci, czwarty akapit, rozdz. 5.4 ostatni akapit	<p>W kontekście podnoszonych w AWA wątpliwości dotyczących niepewności przeprowadzonych oszacowań warto zauważyć, że niepewność w zakresie wyników analizy ekonomicznej jest typową cechą wszystkich modeli ekonomicznych przedkładanych w ramach procesu oceny technologii medycznych.</p> <p>W celu ograniczenia niepewności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wykorzystano najlepsze dostępne dane dla ocenianych interwencji zaczerpnięte z badania RCT AURA3 oraz innych dostępnych badań klinicznych, 2. przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem wytycznych AOTMiT, 3. Wnioskodawca [REDACTED] tym samym niepewność odnośnie skuteczności leczenia OZM ulega znacznemu ograniczeniu.

	<p>4. założenia przyjęte w analizie ekonomicznej i dobór danych wejściowych zostały szeroko uzasadnione oraz przetestowane w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Przeprowadzone obliczenia w ramach analizy wrażliwości w zakresie przeżycia całkowitego zostały przedstawione jedynie w celach poglądowych i cechują się niższym poziomem wiarygodności niż założenia przyjęte w ramach analizy podstawowej, co zostało stosownie przedyskutowane w raporcie.</p>
<p>Str. 58 (użyteczności), rozdz. 5.3.2 pierwszy myślnik</p>	<p>W analizie wykorzystano dane dot. jakości życia pochodzące bezpośrednio z badania AURA3, co jest uzasadnione gdyż dotyczą one pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej, stosujących wnioskowane leczenie. Nie odnaleziono alternatywnych danych dla populacji całkowicie zgodnej z populacją docelową. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości w celu uwzględnienia alternatywnych danych. Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości dotyczą populacji zbliżonej do populacji docelowej, jednak nie w pełni zgodnej.</p> <p>Dodatkowo, należy zaznaczyć że wykazana w badaniu AURA3 istotna statystycznie przewaga OZM nad P-CTH odnośnie wszystkich ocenianych parametrów jakości życia, została uznana przez ekspertów z ESMO, którzy na konferencji ELCC 2017 w Genewie, przyznali OZM 4 punkty (na 5 możliwych) w skali <i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>, przy czym 1 punkt przyznano w związku z korzystnym wpływem terapii OZM na jakość życia. W tym kontekście podejście zastosowane w ramach analizy ekonomicznej, gdzie przyjęto jednakowe wartości użyteczności dla OZM i P-CTH w stanie bez progresji, należy uznać za konserwatywne.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2, drugi i trzeci myślnik</p>	<p>Zgodnie z projektem programu lekowego dla OZM, terapia OZM jest kontynuowana do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Zatem uwzględnienie czasu trwania terapii na podstawie badań AURA byłoby niezgodne z wyżej wymienionym zapisem.</p> <p>Ewentualne uwzględnienie kontynuowania terapii OZM po progresji choroby w analizie skutkowało by wzrostem kosztu w ramieniu OZM o ok. 11 tys. zł i wzrostem ICUR do 347 tys. zł (w wariancie bez RSS). W związku z powyższym można uznać, że wpływ na wyniki analizy uwzględniającej możliwość kontynuowania terapii po wystąpieniu progresji choroby byłby niewielki.</p> <p>Podobnie, niewielki wpływ na wyniki analizy ma przyjęte założenie dot. maksymalnego czasu stosowania terapii P-CTH – przykładowo zmniejszenie maksymalnego czasu trwania tej terapii do 3 cykli prowadzi do wzrostu ICUR do poziomu 341 tys. zł (w wariancie bez RSS).</p>
<p>Str. 65, ostatni przypis pod tabelą nr 38</p>	<p>Różnica w wartościach podanych odsetków wynika z błędu edytorskiego. W tabeli 49 opisu analizy BIA powinna zostać przedstawiona wartość 83,09% zamiast 80,2%.</p>

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

3. 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

* 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

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.