

AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 2018 -01- 12 </div>	
Sekretariat Główny	
lp. z kontr.wpl.	331
liczba zał.	

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.4331.7.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”.

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. J. 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: Marcin Gruchała

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”.

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 upublicznonym 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:

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

⁵ niepotrzebne skreślić

- 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.

Wykłady dla firmy Sanofi, Udział w Advisory Boards Sanofi, badacz badania klinicznego nad alirokumabem,

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

11/01/2018



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 8 str. 69.	<p>„Wątpliwości budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 E78.01, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 E78.01 może się wiązać z trudnościami dla NFZ.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Uwaga słuszna Moim zdaniem należy zrezygnować ze wskazania na kod ICD-10 (E78.01) w tytule proponowanego programu lekowego. Kluczowe jest postawienie rozpoznania pewnej hipercholesterolemii rodzinnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu. Proponuję zastosowanie następującego tytułu wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem”.</p>
Rozdział 8 str. 69.	<p>„Głównym kryterium zakończenia udziału w programie jest „brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy, w przypadku pacjentów, u których była ona stosowana w chwili włączenia do programu lekowego - w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą. <p>Brak jest jednak informacji czy chodzi o pierwszą LDL-aferezę wykonaną u zdiagnozowanego pacjenta w ogóle czy pierwszą po włączeniu do programu czy też ostatnią przeprowadzoną przed włączeniem do programu. Nie wiadomo ponadto czy wskazane dane potrzebne do oceny kryteriów zakończenia udziału w programie będą dostępne/właściwie zarejestrowane.</p> <p>Zakładamy konieczność udokumentowania wyjściowego stężenia LDL-C przed włączeniem pacjenta do programu lekowego, co stanowić ma element kwalifikacji. W przypadku włączania do programu chorych już leczonych z zastosowaniem procedury LDL aferezy zakładamy konieczność udokumentowania wyjściowego stężenia LDL-C określonego przed zastosowaniem którejkolwiek procedury LDL- aferezy (specyfika LDL aferezy polega na zmniejszeniu stężenia LDL-C zaraz po zabiegu i stopniowym wzroście tego stężenia przed kolejnym planowanym zabiegiem, do wartości sprzed zabiegu). Każdy pacjent poddawany procedurze LDL aferezy jest hospitalizowany i wynik stężenia LDL-C przed zabiegiem powinien być dla niego dostępny (odnotowany w historii choroby i na karcie wypisowej), wynik ten powinien być wpisany, jako wyjściowy w momencie kwalifikacji pacjenta do programu i stanowić punkt odniesienia przy ocenie skuteczności terapii.</p> <p>Możliwość otrzymywania przez pacjentów w programie lekowym zarówno wnioskowanego leczenia (alirokumab) oraz także zabiegów LDL-aferezy w trakcie leczenia może wpłynąć na wyniki skuteczności ALI w momencie wykonywania pomiaru. Brak jest informacji o tym jak rozgraniczyć skuteczność ALI oraz LDL-aferezy.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Stosowanie procedury LDL aferezy nie ma wpływu na skuteczność alirokumabu, jak i stosowanie alirokumabu nie ma wpływu na skuteczność LDL aferezy, łączne stosowanie obu procedur związane jest z większym efektem hipolipemizującym (co udokumentowane zostało w ramach badania Odyssey Escape).^{1,2}</p>

	<p>Należy założyć, że większość chorych włączonych do programu lekowego, u których wcześniej stosowano procedurę LDL aferezy będzie kontynuowała leczenie alirokumabem dodanym jedynie do statyny i ezetymibu, bez konieczności kontynuowania zabiegów LDL aferezy. U tych chorych ocena skuteczności alirokumabu powinna być stosowana po trzech miesiącach, zgodnie z zapisami zaproponowanymi w programie lekowym.</p> <p>Niewielki odsetek pacjentów objętych programem lekowym, u których niemożliwe jest osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C (określonych w ramach wytycznych ESC/EAS 2016) pomimo terapii statyną, ezetymibem i alirokumabem łącznie, może wymagać dodatkowo zastosowania procedury LDL aferezy. Dołączenie procedury LDL aferezy do statyny, ezetymibu i alirokumabu należy zarekomendować, gdy spełnione są jednocześnie dwa warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. uzyskanie co najmniej 30 % redukcji stężenia LDL-C po trzech miesiącach leczenia alirokumabem w ramach programu lekowego. 2. brak osiągnięcia docelowych wartości stężenia LDL-C (określonych w ramach wytycznych ESC/EAS 2016) pomimo terapii statyną, ezetymibem i alirokumabem łącznie. <p>W przypadku łącznego stosowania procedury LDL aferezy i alirokumabu, ocena skuteczności leczenia alirokumabem w ramach programu lekowego powinna być wykonana w oparciu o pomiar stężenia LDL-C bezpośrednio przed planowanym zabiegiem LDL aferezy (Specyfika LDL aferezy polega na zmniejszeniu stężenia LDL-C zaraz po zabiegu i stopniowym wzroście tego stężenia przed kolejnym planowanym zabiegiem do wartości sprzed zabiegu).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Moriarty PM et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016 Dec 21;37(48):3588-3595. 2. Moriarty PM et al. Effect of Apheresis on Alirocumab and PCSK9 Concentrations in the ODYSSEY ESCAPE Study. Circulation. 2017;136:A14868 (poster presented at AHA 2017)
<p>Rozdział 8 str. 69.</p>	<p>„Wnioskowana dawka produktu leczniczego Praluent to 150mg (program lekowy także odnosi się jedynie do tej dawki), jednak Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent zakłada rozpoczęcie podawania alirokumabu od dawki 75mg oraz możliwość indywidualnego dostosowywania dawki w zależności od profilu pacjenta.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego mają szczególnie wysoki poziom stężenia LDL-C i dla nich właściwa wydaje się dawka 150mg; również mało prawdopodobna w tej grupie jest możliwość redukcji dawki, jednak takiej ewentualności nie można całkowicie wykluczyć.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego dla Praluentu (alirokumab), u pacjentów wymagających znacznej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie ze względu na najwyższą skuteczność takiego schematu.¹</p> <p>Jedynie dzięki dawce 150 mg co 2 tygodnie populacja pacjentów objęta programem lekowym ma szansę osiągnąć cel leczenia zgodny z wytycznymi europejskimi ESC/EAS z 2016 roku, tj. LDL-C ≤70mg/dl dla pacjentów w prewencji wtórnej z wyjściowym LDL-C > 200mg/dl i LDL-C ≤100mg/dl dla pacjentów w prewencji pierwotnej z wyjściowym LDL-C > 300mg/dl.²</p> <p>W praktyce klinicznej „udno zakładać sytuację, w której wymagana byłaby redukcja dawki alirokumabu u pacjentów objętych programem lekowym. Moim zdaniem, u chorych tych nie wystąpi konieczność redukcji dawki do 75 mg ze względu na osiągnięcie zbyt niskich stężeń LDL-C w trakcie leczenia dawką 150 mg, co spowodowane jest szczególnie wysokimi wyjściowymi wartościami stężenia LDL-C. Nie pojawi się też taka konieczność w związku z tolerancją terapii. Bezpieczeństwo i</p>

	<p>tolerancja leczenia alirokumabem z zastosowaniem dawek 75 mg i 150 mg podawanych co dwa tygodnie są zbliżone, a oczekiwana redukcja stężenia LDL-C u pacjentów spełniających kryteria programu zbyt wysoka, by można było poprzestać na zastosowaniu jedynie dawki 75mg co dwa tygodnie. Jeśli w trakcie leczenia alirokumabem wystąpią istotne działania niepożądane związane z leczeniem, terapia alirokumabem powinna być przerwana i pacjent powinien być poddawany zabiegom LDL-aferezy.</p> <p>1.Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent 2016 (http://www.ema.europa.eu.) 2.Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias:The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016 Oct;253:281-344.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 28 Rozdział 4.2.1.1 str. 30 Rozdział 4.3 str. 40 Rozdział 11 str. 74</p>	<p>„W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. OS. Wszystkie punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy są surogatami, brak twardych punktów końcowych.”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Związek przyczynowo skutkowy między stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C), a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy został udowodniony, dobrze udokumentowany i aktualnie nie budzi wątpliwości. Panel Ekspertów w ramach Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS – European Atherosclerosis Society) poddał ocenie dostępne dane kliniczne i genetyczne dotyczące w/w związku i opublikował wyniki przeprowadzonych analiz w 2017 roku w European Heart Journal jako Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel).¹ Eksperti stwierdzili, że dane pochodzące z licznych badań klinicznych i genetycznych różnego rodzaju, jednoznacznie dowodzą, że LDL jest przyczyną chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy (ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease). Autorzy wskazują, że rzadkie mutacje genetyczne powodujące zaburzenie funkcji receptorów LDL prowadzą do znacznego wzrostu stężenia LDL-C i zależnego od stężenia wzrostu ryzyka ASCVD, podczas gdy rzadkie warianty mutacji genetycznych prowadzące do obniżenia poziomu LDL-C wiążą się z odpowiednio niższym ryzykiem występowania ASCVD; oddzielne metaanalizy ponad 200 prospektywnych badań kohortowych, badań z randomizacją mendlowską i randomizowanych badań na populacji ponad 2 milionów pacjentów z obserwacją obejmującą ponad 20 milionów osobolat i rejestracją ponad 150 000 zdarzeń sercowo-naczyniowych ukazują wyjątkowo konsekwentny, zależny od dawki, logarytmiczno-liniowy związek między bezwzględną wielkością narażenia układu naczyniowego na LDL-C, a ryzykiem ASCVD, a efekt ten wydaje się nasilać wraz z wydłużeniem czasu trwania narażenia na LDL-C.¹</p> <p>Eksperti stwierdzają, że zarówno naturalnie randomizowane badania genetyczne, jak i randomizowane badania interwencyjne konsekwentnie pokazują, że każdy mechanizm obniżania osoczonego stężenia cząstek LDL powinien zmniejszyć ryzyko zdarzeń ASCVD proporcjonalnie do całkowitej redukcji stężenia LDL-C i łącznego czasu trwania narażenia na niższy poziom LDL-C, pod warunkiem, że uzyskany spadek stężenia LDL-C współistnieje ze spadkiem liczby cząstek LDL i nie występują niekorzystne skutki uboczne.¹</p> <p>Udowodniono związek wielu czynników ze wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.² Jednak zdecydowanie najczęściej badanym spośród tych czynników była i jest lipoproteina o niskiej gęstości (LDL).¹</p> <p>Panel Ekspertów EAS stwierdził też, że prawdopodobnie najbardziej przekonujące dowody kliniczne na istnienie związku przyczynowego dostarczane są przez randomizowane badania kliniczne, z grupą kontrolną, oceniające wpływ leczenia obniżającego stężenie LDL-C na ryzyko występowania zdarzeń ze strony układu</p>

	<p>sercowo-naczyniowego i podsumował ostatecznie, że LDL nie jest jedynie biomarkerem zwiększonego ryzyka, ale czynnikiem sprawczym w patofizjologii ASCVD.¹</p> <p>Prospektywne badania epidemiologiczne, badania z randomizacją mendlowską i badania interwencyjne z randomizacją wykazały wysoce zgodną logarytmiczno-liniową zależność między bezwzględnym narażeniem na LDL-C a ryzykiem ASCVD i łącznie wskazują, że wpływ stężenia LDL-C na ryzyko ASCVD rośnie wraz z czasem trwania tego narażenia. Zgodność wielu danych, a co najistotniejsze – wyjątkowa zgodność między nieobciążonymi błędem systematycznym danymi genetycznymi uzyskanymi dzięki naturalnej randomizacji a wynikami licznych badań interwencyjnych z randomizacją z użyciem wielu różnych środków obniżających stężenie LDL-C dostarcza jednoznacznych dowodów klinicznych wskazujących, że LDL powoduje ASCVD i że zmniejszenie stężenia LDL obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.¹</p> <p>Mocne i spójne dowody potwierdzają, że wysokie stężenie LDL-C jest kluczowym czynnikiem determinującym wystąpienie i postęp chorób układu krążenia na tle miażdżycy; zarówno proporcjonalne (względne) zmniejszenie ryzyka, jak i bezwzględne zmniejszenie ryzyka są związane z wielkością obniżenia stężenia LDL-C; im niższe stężenie LDL-C zostanie osiągnięte dzięki środkom ukierunkowanym głównie na receptory LDL, tym większa korzyść kliniczna; istotne jest jak najwcześniejsze i jak największe obniżenie stężenia LDL-C u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną), by ograniczyć efekt kumulacji LDL-C.¹</p> <p>1. Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.</p> <p>2. Yusuf S et al. (INTERHEART Study Investigators) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937–952</p>
<p>Rozdział 4.1.3 str. 24, Rozdział 4.1.3.1. str. 28.</p>	<p>„Wg programu lekowego pacjenci powinni być uprzednio leczeni ezetymibem, ale warunku tego nie spełniają włączone badania”</p> <p>Komentarz:</p> <p>Znaczący odsetek pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią w badaniach nad alirokumabem otrzymywał uprzednio leczenie z wykorzystaniem maksymalnej dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub inną terapią hipolipemizującą (np. ODYSSEY FH I - 56% pacjentów, ODYSSEY FH II - 67% pacjentów).¹ Odsetek pacjentów leczonych ezetymibem w badaniach nad alirokumabem jest znacznie wyższy niż w warunkach praktyki klinicznej. W Polsce terapia złożona - statyny i ezetymib stosowana jest u 5-7% chorych, w innych krajach odsetek ten nie przekracza 20 %. Wymóg w programie słusznie w mojej opinii podyktowany jest potrzebą maksymalnego wykorzystania aktualnie dostępnych terapii hipolipemizujących (statyn i ezetymibu), przed włączeniem kosztownego inhibitora PCSK9.</p> <p>1. Kastelein JJ et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015 Nov 14;36(43):2996-3003</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

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.)

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

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

11/01/2018


