

**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>	OT.4332.1.2018
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leków <b>Bortezomib Zentiva (bortezomib)</b> w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu: „ <b>leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych</b> ”

*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. Karolkowa 30, 01-207 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:**

Ewelina Bernaszuk

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

Produkty lecznicze **Bortezomib Zentiva (bortezomib)** w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu: „**leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych**”

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 2017 r., poz. 1938),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), 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 świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKl 17.05.2018 Ewelina Bernaszuk**

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdz. 4.1.1. str 19	<p><b>Uwaga Agencji</b>  <i>Pominięto istotny klinicznie punkt końcowy jakim jest jakość życia chorych.</i></p> <p>Jakość życia chorych została uwzględniona w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozd. 5) jako jeden z istotnych punktów końcowych z perspektywy rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Na etapie selekcji badań klinicznych podlegających włączeniu do analizy, jak również podczas oceny skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące jakości życia pacjentów podlegały kryterium włączenia do przeglądu. Niemniej jednak, w wyniku systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych nie odnaleziono badań klinicznych, w których analizowano jakość życia pacjentów w docelowej populacji pacjentów.</p>
Rozdz. 4.2.1.1 str 29	<p><b>Uwaga Agencji</b>  <i>Analiza podgrup w wykonaniu niezależnej komisji wykazała spójność wyników na korzyść interwencji, lecz nie wszystkie są istotne statystycznie (...) Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata.</i></p> <p>Należy zwrócić uwagę na fakt, że autorzy publikacji <i>Robak 2015</i> nie przedstawili charakterystyk wyjściowych (<i>baseline</i>) wskazanych subpopulacji (europejska i północnoamerykańska oraz reszta świata). Brak jest informacji odnośnie rozkładu takich parametrów jak wiek, stan sprawności, kategoria ryzyka czy stadium choroby pomiędzy wskazanymi subpopulacjami. Parametry te mogą mieć istotny wpływ na przebieg choroby oraz skuteczność leczenia (możliwa heterogeniczność populacji). Ponadto różnice w istotności statystycznej dla PFS pomiędzy populacją europejską/północnoamerykańską, a resztą świata mogą być spowodowane różnicą w liczebności populacji (odpowiednio 150 vs 337). Ze względu na potencjalne różnice w wartościach <i>baseline</i> oraz liczebności populacji, możliwości wnioskowania o efektywności terapii w oparciu o wyniki PFS dla wskazanych subpopulacji są ograniczone. W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy oparto się na wynikach dla populacji ITT, które charakteryzują się najwyższą wiarygodnością.</p>
Rozdz. 4.2.1.1 str 27	<p><b>Uwaga Agencji</b>  <i>W badaniu LYM-3002 wyniki odnośnie istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS) są niedojrzałe. Na podstawie analizy pośredniej (interim analysis) przeprowadzonej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, wystąpiło 71 zgonów w ramieniu BR-CAP a 87 w ramieniu R-CHOP; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w przypadku interwencji (95% CI: 56 miesięcy – nie osiągnięta), a w przypadku komparatora wynosiła 56,3 miesięcy (95% CI: 47,2 miesięcy - nie osiągnięta). Wynik HR jest nieistotny statystycznie, HR=0,80 (95% CI: 0,59-1,10; p=0,17).</i></p> <p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu <i>Robak 2015</i> nie oszacowano przeżycia całkowitego ze względu na niedojrzałość danych. W związku z powyższym należy wnioskować, iż okres obserwacji pacjentów był za krótki dla osiągnięcia mediany dla przeżycia całkowitego w grupie leczonej schematem z bortezomibem. Ze względu na niedojrzałość danych dla OS, możliwości wnioskowania na podstawie wyniku przedstawionego jako HR są ograniczone. Mediana dla interwencji nie została osiągnięta, z kolei dla komparatora wynosiła 56,3 miesięcy, co przemawia na korzyść schematu BR-CAP.</p> <p>Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż zastosowanie terapii BR-CAP jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej</p>

	<p>nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, iż wśród pacjentów leczonych schematem BR-CAP odnotowano wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej, stosującej terapię R-CHOP współczynnik 4-letniego przeżycia (64% vs 54%). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem zawierającym bortezomib.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. str 49</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b></p> <p><i>Znaczna niepewność związana jest z koniecznością ekstrapolacji danych o skuteczności daleko poza horyzont czasowy badania (horyzont jest 30 letni, a mediana okresu obserwacji w badaniu to 40 miesięcy). Ponieważ w badaniu LYM-3002 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w OS, wnioskodawca w modelu zdecydował się na przyjęcie jednej, wspólnej, uśrednionej krzywej OS dla obu analizowanych interwencji. Rzeczywisty przebieg krzywej jest jednak wysoce niepewny.</i></p> <p>Konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności daleko poza horyzont czasowy badania jest „naturalną” sytuacją dla raportów oceny technologii medycznej i jest głównym z powodów, dla których przeprowadza się modelowanie. W ocenianej analizie ekonomicznej wykonano modelowanie wraz z analizą wrażliwości, gdzie testowano warianty z alternatywnymi krzywymi przeżycia, w celu zmniejszenia niepewności związanej z danymi wejściowymi. Wykorzystano ogólnie przyjęte metody statystyczne, a zastosowana metodyka została szczegółowo opisana w raporcie.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. str 49</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b></p> <p><i>Wnioskowanie z analizy w wariacie przyjmującym ceny efektywne zmienia się (bortezomib przestaje być terapią kosztowo-użyteczną) jeśli uwzględnić podanie 8 zamiast 6 cykli chemioterapii. Ponieważ lek ma być refundowany w ramach chemioterapii jedynie ChPL może ograniczać czas jego stosowania (ChPL zakłada, że pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu).</i></p> <p>Podanie pełnych 8 cykli chemioterapii jest wariantem o charakterze skrajnym. Zgodnie z wynikami badania Robak 2015 dla ramienia BR-CAP (243 chorych) mediana liczby cykli wynosi 6, przy czym 203 pacjentów (84%) otrzymało 6 lub więcej cykli chemioterapii, a pełne 8 cykli jedynie 32 chorych (<b>13%</b>). Przeprowadzenie wariantu analizy, w którym liczba cykli jest równa 8 jako scenariusza wyznaczającego maksymalny zakres dla omawianego parametru było zasadne, natomiast jest mało prawdopodobne, że średnia liczba cykli chemioterapii (wartość determinująca realne wydatki płatnika publicznego) wynosić będzie 8.</p> <p>Co więcej, wykorzystując informacje z badania Robak 2015 uwzględnione powyżej oraz przyjmując jednocześnie maksymalnie długi czas leczenia, można wyznaczyć średnią liczbę cykli, zakładając, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wszyscy pacjenci, którzy zgodnie z publikacją otrzymali mniej niż 6 cykli (40 osób; 16%) byli leczeni przez 5 cykli,</li> <li>2. Co najmniej 122 osoby otrzymają 6 lub mniej cykli (ponieważ mediana wynosi 6 cykli), zatem uwzględniając punkt 1 co najmniej 82 osoby (122-40) otrzymały 6 cykli (34%),</li> <li>3. 89 osób otrzymało 7 cykli (243-32-40-82; uwzględniając dane z publikacji oraz punkty 1 i 2),</li> <li>4. 32 osoby otrzymały 8 cykli leczenia (informacja bezpośrednio z publikacji).</li> </ol> <p>Średnia liczba cykli chemioterapii w badaniu Robak 2015 obliczona poprzez przyjęcie <u>maksymalnie</u> długiego czasu leczenia wynosi <b>6,47</b>. Podobny wynik otrzymuje się dla ramienia R-CHOP. Faktyczna średnia liczba cykli chemioterapii była zapewne niższa (jest mało prawdopodobne, że liczba pacjentów, którzy otrzymali mniej niż pięć cykli wyniesie 0, również prawdopodobnie wyższa będzie liczba chorych z 6 cyklami leczenia). Powyższe kalkulacje przeprowadzono na podstawie danych z randomizowanej próby klinicznej, podczas gdy w warunkach realnej praktyki klinicznej odsetek adherence jest z reguły niższy. Podsumowując, w celu wyznaczenia wydatków płatnika publicznego przyjęcie wartości 6 dla parametru</p>

	<p>średnia liczba cykli chemioterapii jest właściwe, a prawdopodobieństwo, iż liczba cykli wyniesie 8 jest niewielkie.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. str 50</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b> <i>NICE w swojej rekomendacji zwraca uwagę na fakt, iż w zakresie PFS w ramach analizy podgrup osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata.</i></p> <p>Wiarygodność analizy w podgrupach jest istotnie gorsza niż dla populacji ITT (brak oddzielnej randomizacji, mniejsza liczebność próby), zatem prawidłowe jest przyjęcie w analizie wyników podstawowych publikacji Robak 2015, tj. krzywych przeżycia wykorzystanych w modelowaniu. Ograniczenia analizy podgrup omówiono także we wcześniejszym komentarzu do uwagi z rozdziału 4.2.1.1 (str. 29).</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. str 50</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b> <i>Wnioskodawca nie uwzględnił praktyki klinicznej jaką jest stosowanie podtrzymania rytuksymabem (praktyka europejska – zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 r. oraz polska – zgodnie z informacją od eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego)</i></p> <p>Leczenie podtrzymujące występowałoby zarówno w ramieniu komparatora jak i interwencji, zatem jego uwzględnienie w analizie nie wpłynęłoby na zmianę wniosku.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2. str 50</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b> <i>Umieralność bazowa nie została uwzględniona</i></p> <p>W analizie ekonomicznej nie było konieczne uwzględnianie śmiertelności w populacji ogólnej, gdyż odsetek żyjących pacjentów w kolejnych cyklach szacowano bezpośrednio zgodnie z krzywą OS z badania Robak 2015. Mając na uwadze strukturę modelu ekonomicznego, dodatkowe wykorzystanie śmiertelności w populacji ogólnej skutkowałoby zawyżeniem ryzyka zgonu pacjentów.</p>
<p>Rozdz. 6.3. Tabela 41 str 61</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b> <i>Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? Podczas szacowania populacji docelowej wnioskodawca bazował na danych KRN. Natomiast dane otrzymane od NFZ sugerują znaczne niedoszacowanie populacji w przypadku danych z KRN. Według obliczeń analityków Agencji, wyniki uzyskane na podstawie danych NFZ są znacząco wyższe niż te na bazie danych KRN. Wielkość populacji docelowej wg danych KRN (założenia wnioskodawcy) to 220 osób w I roku refundacji i 228 w II, a przy założeniach NFZ to odpowiednio: 333 i 366 pacjentów. Analogicznie, powyższa zależność dotyczy znaczącego wzrostu kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu danych NFZ. Szczegółowe obliczenia można znaleźć w rozdziale „Obliczenia własne Agencji.</i></p> <p>Zgodnie z oszacowaniami Agencji przeprowadzonymi na podstawie danych NFZ koszt inkrementalny w porównaniu do oszacowań z analizy wpływu na budżet wzrósł o 51-61%. Relatywnie jest to stosunkowo duży wzrost. Jednakże biorąc pod uwagę całkowite roczne wydatki płatnika publicznego na refundację bortezomibu wynoszące 11,4 mln PLN (oszacowane na podstawie raportów DGL NFZ za okres 10.2016-09.2017; przedział czasowy identyczny jak wykorzystany w kalkulacjach analizy wpływu na budżet), wzrost nakładów przeznaczonych na finansowanie leczenia substancją czynną bortezomib jest niewielki, niezależnie czy szacunki oparte będą o dane KRN czy NFZ (0,32 mln PLN - dane KRN; 0,5 mln PLN – dane NFZ; obie wartości dla scenariusza, w którym refundowane są wszystkie produkty zawierające bortezomib) i wynosi odpowiednio 2,8% (KRN) oraz 4,5% (NFZ).</p>

<p>Rozdz. 6.3. Tabela 41 str 61</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b>  <i>Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?  Założenia dotyczące ilości opakowań, które zostaną zużyte przez pacjentów są znacznie wyższe niż liczba opakowań określona w rocznej wielkości dostaw.  Wnioskodawca zakłada dostawy dla opakowania 1 mg oraz 3,5 mg na tym samym poziomie czyli 240 opakowań rocznie i założenie to jest powtórzone w trzech kolejnych latach. Natomiast w analizie wnioskodawcy, w szacowanym zużyciu zasobów, przedstawiono zapotrzebowanie na 335,1 i 346,1 opakowania bortezomibu 3,5 mg odpowiednio w I i II roku refundacji oraz 794,8 i 820,8 opakowania dla opakowania 1 mg.</i></p> <p>Analitycy Agencji zaprezentowali w powyższej uwadze wyniki osiągnięte w scenariuszu zakładającym refundację wyłącznie produktu Bortezomib Zentiva. Scenariusz ten wydaje się mało prawdopodobny, w związku z powyższym spodziewać należy się, że w rzeczywistej praktyce zużyta będzie mniejsza liczba opakowań produktu (por. wyniki dla scenariusza, w którym refundację w MCL otrzymują wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib).</p>
<p>Rozdz. 6.3.1 str 62</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b>  <i>przy zachowaniu założeń wnioskodawcy np. o częstości występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych (8% - które to założenie samo w sobie jest niepewne)</i></p> <p>W analizie wpływu na budżet przedstawiono pięć doniesień naukowych, zgodnie z którymi odsetek pacjentów z MCL wśród nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze zawiera się w przedziale <b>5-10%</b> (Walewski 2011, Warzocha 2011, Szumera-Ciećkiewicz 2014, Szymczyk 2010, Zalecenia PTOK 2013). W analizie podstawowej przyjęto wartość wskazaną przez eksperta klinicznego (8%), która jest zbliżona do środka przedziału zidentyfikowanego na podstawie odnalezionych publikacji.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1 str 62</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b>  <i>Przy oszacowaniu odsetków pacjentów kwalifikujących się do leczenia zgodnie z zaproponowanym wskazaniem refundacyjnym oraz odsetków schematów leczenia składających się na aktualna praktykę kliniczną wykorzystano opinię tylko jednego eksperta co obniża wiarygodność otrzymanych wyników. Szczególnie niepewne jest założenie odnośnie struktury rynku, niezgodne z informacją uzyskaną od ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, która wskazuje na znacznie większy udział schematu R-CHOP w rynku (60%-75% zamiast 33,3%)</i></p> <p>Dane Wnioskodawcy zawierają kategorię „terapia o charakterze paliatywnym”, natomiast nie jest jasne, czy odpowiedzi ekspertów udzielone dla AOTMiT uwzględniają wszystkich pacjentów czy eksperci mieli na myśli chorych leczonych wyłącznie aktywnymi terapiami. W przypadku gdyby „terapia o charakterze paliatywnym” nie została uwzględniona, przyjmując odsetek pacjentów otrzymujących tą formę opieki na podstawie analizy Wnioskodawcy (33%), udział schematu R-CHOP wyznaczony przez ekspertów (dla Agencji) wynosi 40-50%. W analizie wpływu na budżet testowano wariant, w którym odsetek pacjentów stosujących R-CHOP jest równy 46,7%, a zatem zawiera się w przedziale 40-50%, zgodnie ze wskazaniem ekspertów dla Agencji.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1 str 62</p>	<p><b>Uwaga Agencji</b>  <i>W związku z brakiem stabilizacji na rynku bortezomibu w ciągu 12 miesięcy, w wariantcie podstawowym analizy średni ważony koszt bortezomibu wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych pochodzących z okresu 4.2017 - 9.2017 (6 miesięcy), a dla pozostałych substancji czynnych zachował okres 12 miesięcy (10.2016 – 9.2017). Wykazana znaczna dynamika rynku utrudnia prognozowanie i weryfikację założeń (choć ceny bortezomibu zaczęły wykazywać pewną stabilizację, a poza tym cena bortezomibu wykazuje tendencję spadkową, więc raczej nie ma ryzyka zaniżenia kosztów)</i></p>

	<p>W raporcie przedstawiono wyniki dla wariantu, w którym koszt jednostkowy bortezomibu szacowano również na podstawie okresu ostatnich 12 miesięcy (analiza wrażliwości). Zarówno w analizie wpływu na budżet i w analizie ekonomicznej uzyskane w takim scenariuszu wyniki nie odbiegają istotnie od rezultatów analizy podstawowej.</p> <p>Dla substancji czynnych innych niż bortezomib koszt jednostkowy oszacowany na podstawie Komunikatów DGL NFZ nie podlegał istotnym fluktuacjom w okresie ostatnich 12 miesięcy.</p>
--	--

\* 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* (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

<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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

--	--

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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