

2018 -11- 07

analiza weryfikacyjnej

Sekretariat Główny

0067

lp. z kontr.wpi.

liczba zał.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:

Numer:	OT.4331.19.2018
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zykadia (ceritinibum) kapsułki twarde, 150 mg, 150 kaps. EAN: 5909991220075 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach leczenia I linii.

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 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:

Sebastian Bojko

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

Produktu leczniczego **Zykadia (ceritinibum)** kapsułki twarde, 150 mg, 150 kaps. EAN: 5909991220075 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)**”, w ramach leczenia I linii

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 upubliczonym 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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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.)

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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.

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

Dyrektor ds. Refundacji: POLITYKI
Ustawowej

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

07/11/2018 Swofo

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

07/11/2018 Swofo

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.6	<p>„Wnioskodawca nie uwzględnił wyników raportu EUnetHTA”.</p> <p>Wskazany dokument nie mógł zostać odnaleziony przez Wnioskodawcę przy zastosowaniu wskazanych w raporcie strategii wyszukiwania w czasie przeszukiwania baz głównych i dodatkowych. Należy zdecydowanie zaznaczyć, iż dokument <u>EUnetHTA jest dedykowany ocenie przez EUnetHTA skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania w leczeniu NDPR alektynibu a nie cerytynibu</u>. Brak jest zatem zasadności uwzględniania w raporcie wskazanego dokumentu, gdyż nie dotyczy on wnioskowanej interwencji. Analitycy Agencji odnoszą się do wskazanego dokumentu w kontekście porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa CER względem alektynibu, ale jak wielokrotnie podkreślano w AKL Wnioskodawcy oraz jak zauważają analitycy Agencji, alektynib nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych, a więc nie może stanowić komparatora dla CER w świetle <u>Rozporządzenia MZ</u>. Aktualnie alektynib otrzymał jedynie pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (12/10/2018 r., czyli po dacie przygotowania dokumentacji dla produktu Zykadia tj. po 28/09/2018 r.). Wskazywanie w dokumencie AWA alektynibu jako istotnego komparatora dla CER jest w opinii Wnioskodawcy bezzasadne. Co więcej na stronie 40 dokumentu AWA również analitycy Agencji, odnosząc się wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego CER względem KRYZ (drugiego komparatora wskazanego przez Wnioskodawcę jako potencjalny, nier refundowany obecnie), podkreślają, iż „KRYZ nie jest obecnie w Polsce refundowany, <u>a zatem nie stanowi praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu</u>”.</p> <p>Należy także podkreślić, iż w raporcie EUnetHTA wykonano metaanalizę sieciową co oznacza iż porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa alektynibu względem CER cechuje się znacznie niższą wiarygodnością niż w przypadku porównania bezpośredniego. Również autorzy raportu EUnetHTA zwrócili uwagę, iż <u>model metaanalizy sieciowej nie uwzględnia niejednorodności między badaniami</u>, dlatego też obserwowane wyniki należy uznać za niepewne, <u>a dodatkowymi ograniczeniami są niedojrzałość danych dotyczących OS oraz metodyka badania krzyżowego w badaniu PROFIL 1014 i ASCEND-4</u>. Co więcej w metaanalizie EUnetHTA dla CER uwzględniono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla dawki 750 mg a nie 450 mg. Brak jest zatem możliwości wiarygodnego wnioskowania o wynikach porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa CER i alektynibu w przypadku zastosowania CER w dawce zgodnej z najnowszą wersją <i>ChPL Zykadia</i>. Biorąc pod uwagę powyższe, wskazywanie w dalszych częściach AWA (np. strona 121), iż „Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem o którym na podstawie analizy klinicznej wiadomo, że jest skuteczniejszy niż CER” jest zdecydowanie bezzasadne.</p>
Rozdział 4.1.2	<p>„Wnioskodawca uznał za zasadne nieprzeprowadzenie dodatkowego przeszukiwania baz w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie CER względem pozostałych komparatorów.”</p> <p>Jak podkreślono w AKL Wnioskodawcy, w ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 1 badanie porównujące badaną interwencję względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatiną (komparator finansowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu). W związku z powyższym spełniono minimalne wymagania, gdyż zgodnie z treścią <u>Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)</u>, w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Co więcej na stronie 125 AWA analitycy Agencji wskazują, iż zgodnie z <u>„opiniami ekspertów terapia PEM+CIS to najczęściej stosowany w Polsce schemat chemioterapii.”</u></p>
Rozdział 4.1.2.	<p>„Analitycy Agencji odnaleźli najnowsze wyniki drugiej części badania ASCEND-8”.</p> <p>Poster <i>Cho 2018</i> został opublikowany po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez Wnioskodawcę (wyszukiwanie wykonano 30/08/2018 r.). Odnalezienie go nie było zatem możliwe w czasie wyszukiwania prowadzonego przez Wnioskodawcę. W analizach Wnioskodawcy uwzględniono wyniki pełnotekstowej publikacji <i>Cho 2017</i> dot. następujących punktów końcowych: całkowity wskaźnik odpowiedzi, zgon, zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie). Na podstawie wyników badania <i>Cho 2017</i> stwierdzono, iż w czasie leczenia częstość występowania zgonów była zbliżona w grupie przyjmującej cerytynib w dawce 450 mg oraz w grupie leczonej cerytynibem w dawce 750 mg (nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami także w zakresie całkowitego wskaźnika odpowiedzi na leczenie,</p>

Shyfb

	<p>w związku z czym można wnioskować o zbliżonej skuteczności CER w dawce 450 mg wraz z posiłkiem oraz CER w dawce 750 mg na czczo (całkowity wskaźnik odpowiedzi wynosił odpowiednio 78% i 70%). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem (ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia), w tym także ciężkich i zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia), w tym także ciężkich. Znamienne statystycznie różnice obserwowano jedynie w przypadku wymiotów (zdarzenie niepożądane) w dowolnym stopniu nasilenia. Zdarzenia te występowały rzadziej w grupie przyjmującej CER w dawce 450 mg na czczo. Stwierdzono zatem, że ogólny profil bezpieczeństwa dla obu dawek jest zbliżony.</p> <p>W opinii analityków Agencji wyniki posteru <i>Cho 2018</i> wskazują, iż CER w dawce 450 mg ogranicza częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, wykazuje zbliżoną skuteczność odnośnie odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby i czasu do uzyskania odpowiedzi oraz klinicznie istotnie wydłuża czas trwania odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji. Wstępne wyniki drugiej części badania <i>ASCEND-8</i> wskazują zatem na korzystny kierunek zmian w profilu bezpieczeństwa i skuteczności CER podawanego w dawce 450 mg (w opinii analityków Agencji).</p> <p>Należy zauważyć, iż przedstawienie w raporcie Wnioskodawcy wyników porównawczej analizy CER stosowanego w wyższej dawce (potencjalnie o mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa i mniejszej skuteczności) względem komparatorów <u>jest zatem podejściem konserwatywnym.</u></p>
Strona 40	<p><i>„W badaniu ASCEND-4 chorzy w ramieniu chemioterapii stosowali terapię podtrzymującą co jest niezgodne z polską praktyką kliniczną”.</i></p> <p>W AKL Wnioskodawcy wskazano, iż zgodnie z treścią aktualnego na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień 1 listopada 2017 r., w warunkach polskiej praktyki klinicznej w opiniowanej populacji chorych pemetreksed stosowany był w ramach programu lekowego leczenia NDRP (Załącznik B.6. Obwieszczenia MZ). Zgodnie z zapisami programu finansowaniem objęte było maksymalnie 6 cykli, bez leczenia podtrzymującego. <u>W związku z tym, aby odniesienie wyników badania ASCEND-4 do praktyki klinicznej w Polsce było bardziej miarodajne, w raporcie zastosowano korektę kluczowych wyników wspomnianego badania.</u> Korekta polegała na porównaniu wyników dla grupy otrzymującej CER względem CHEM przedstawionych w badaniu <i>PROFILE 1014</i>, gdzie stosowano do 6 cykli chemioterapii (bez leczenia podtrzymującego). Wyniki zaprezentowano przed i po zastosowaniu dopasowania o czynniki, które mogłyby zakłócać wyniki. Od 1 stycznia 2018 roku, pemetreksed został przeniesiony do katalogu chemioterapii. Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ, w ramach katalogu chemioterapii nie określono dopuszczalnej liczby stosowanych cykli pemetreksedu. Jak wskazano w Analizie problemu decyzyjnego, według aktualnych wytycznych Polskiej Unii Onkologii leczenie pemetreksedem powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli chemioterapii). W związku z powyższym zdecydowano o pozostawieniu w raporcie wyników korekty danych pod kątem 6 cykli chemioterapii (w ramach analizy dodatkowej).</p>
Strona 40	<p><i>„Porównanie CER vs KRYZ jest obarczone dużym ryzykiem błędu ze względu na niejednorodność przyjętego wspólnego komparatora”.</i></p> <p>W analizach Wnioskodawcy zwrócono uwagę na brak pewności odnośnie spójności wspólnej referencji w badaniach <i>ASCEND-4</i> i <i>PROFILE 1014</i>. Analiza homogeniczności obydwu badań wykazała wysoką homogeniczność odnośnie populacji chorych włączonych do badań czy uwzględnionych w ocenie skuteczności punktów końcowych, jednak wątpliwości wzbudza rozbieżność w schemacie podawania chemioterapii (z podtrzymaniem w badaniu <i>ASCEND-4</i> oraz bez podtrzymania w badaniu <i>PROFILE 1014</i>). Dlatego też Wnioskodawca przeprowadził porównanie <u>pośrednie 2 metodami: metodą Buchera i z wykorzystaniem techniki MAIC po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające.</u></p>
Strona 87	<p><i>„W analizie nie uwzględniono odrębnie (poza ryczałtem za diagnostykę w ramach programu lekowego) kosztu kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK.”</i></p> <p>Należy podkreślić, że diagnostyka molekularna ALK nie jest w żadnym stopniu zależna od wejścia certynybu do programu lekowego, zaś sam jej koszt (zarówno w przypadku pozytywnego jak i negatywnego wyniku testu) ponoszony jest przed rozpoczęciem terapii, a więc również przed problemem decyzyjnym rozważanym we wniosku refundacyjnym dla certynybu. Zgodnie z <i>Zaleceniami metodycznymi dotyczącymi oceny mutacji genu EGFR oraz rearanzacji genu ALK w</i></p>

Shs fl

	<p><i>kwalfikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie, badania molekularne wykonuje się rutynowo u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w celu właściwej kwalfikacji chorych do terapii ukierunkowanych molekularnie.</i></p>
Strona 92	<p><i>„Biorąc pod uwagę przywołane przez samego wnioskodawcę dane literaturowe co do rokowania w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca, oszacowane w modelu odsetki przeżyć odległych nie wydają się wiarygodne”</i></p> <p>Przywołane przez analityków Agencji rokowania w nowotworach płuc nie uwzględniają stosowania II linii leczenia. W obecnej praktyce klinicznej, po leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii, w II linii leczenia możliwe jest leczenie z wykorzystaniem kryzotynibu. Stosowanie w II linii leczenia kryzotynibu, w naturalny sposób będzie miało wpływ na wydłużenie przeżycia chorych w porównaniu z sytuacją prezentowaną w danych literaturowych. W publikacji <i>Rzyman 2008</i>, z której zaczerpnięte zostały dane dotyczące przeżycia chorych znajduje się również informacja, iż „Poprawa wyników leczenia zależy od rozpropagowania idei profilaktyki pierwotnej (walka z nałogiem palenia tytoniu), wprowadzeniu skutecznych metod profilaktyki wtórnej (badania przesiewowe) oraz zastosowania zindywidualizowanego, celowanego leczenia chorych na podstawie typowania genetycznego.” W związku z tym należy twierdzić, że dane literaturowe dotyczące przeżycia chorych z nowotworami płuc są nieporównywalne z przeżyciem chorych w obecnej sytuacji (gdy kryzotynib refundowany jest w II i kolejnych liniach leczenia).</p>
Strona 93	<p><i>„Koszt komparatora jest również zawyżony ze względu na założenie stosowania PEM+CIS/KAR przez 4 cykle a następnie podtrzymania pemetrekse dem w monoterapii, podczas gdy w polskiej praktyce klinicznej chemioterapia PEM+CIS/KAR jest stosowana maksymalnie przez 6 cykli, bez podtrzymania.”</i></p> <p>Podkreślić należy, że jeszcze do niedawna program lekowy narzucał stosowanie pemetrekse dem również w podtrzymaniu, stąd takie stanowisko przedstawiali również eksperci kliniczni. Obecnie, katalog chemioterapii, w ramach którego stosowany jest pemetrekse dem nie posiada określonych wytycznych odnośnie jego stosowania. Zarówno uwzględnienie leczenia podtrzymującego pemetrekse dem jak i brak uwzględniania go, posiada pewne ograniczenia. W przypadku uwzględnienia leczenia podtrzymującego pemetrekse dem, koszty pozostają współmierne z wynikiem zdrowotnym uzyskanym na podstawie badania klinicznego (współmierności takiej nie ma w przypadku braku uwzględnienia leczenia podtrzymującego). W związku z powyższym, w analizie podstawowej zdecydowano się uwzględnić leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem pemetrekse dem, zaś w analizie wrażliwości testowano wariant nieuwzględniający leczenia podtrzymującego.</p>
Strona 83	<p><i>„Raport ERG wykonany dla NICE na potrzeby oceny certynibu w ocenianej populacji pacjentów sugerował dobór rozkładu Gompertza do modelowania OS, ze względu na fakt, że pozostałe krzywe dają mało klinicznie wiarygodne wysokie odsetki przeżyć odległych.”</i></p> <p>Należy mieć na uwadze, że rozkład wykładniczy był rozkładem najlepiej dopasowanym do danych empirycznych (zgodnie z kryterium informacyjnym Akaike), nie był to również rozkład generujący najwyższe przeżycie (wyższe przeżycie uzyskano dopasowując rozkład log-normalny lub log-logistyczny). Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano przypadek wykorzystania podejścia do modelowania krzywych dla komparatorów w oparciu o dopasowanie funkcji parametrycznych. Dobra praktyka modelowania zaleca wykorzystanie tego samego rozkładu funkcyjnego dla wszystkich ramion leczenia, aby zapobiec drastycznym różnic w trajektoriach. Rozkład wykładniczy okazał się najlepiej dopasowany również do krzywej dotyczącej pemetrekse dem z podtrzymaniem oraz drugim najlepiej dopasowanym rozkładem w ramieniu kryzotynibu (najlepiej dopasowany rozkład log-normalny odrzucono ze względu na małą wiarygodność przeżycia w długim horyzoncie czasowym). Ponadto, opieranie uzasadnienia dotyczącego braku wiarygodności długookresowej prognozy dotyczącej przeżycia chorych z wykorzystaniem rozkładu wykładniczego na danych literaturowych jest bezzasadne, nie uwzględnia bowiem leczenia w II linii leczenia z wykorzystaniem odpowiednio kryzotynibu lub chemioterapii, co wpływa w sposób istotny na długość przeżycia chorych. W związku z powyższym, uwzględniając modelowanie I linii leczenia, rozkład Gompertza może okazać się rozkładem, który nie będzie w rzeczywistości najlepiej dopasowany do danych.</p> <p>Dodatkowo, należy podkreślić, że ERG ostatecznie stwierdziła, że pomimo niepewności związanej z długoterminową prognozą przeżycia w badanej populacji, funkcja wykładnicza będzie prawdopodobnie najbardziej odpowiednim rozkładem do modelowania OS, <i>„The committee concluded that, although there is some uncertainty about the long-term prognosis of this population, the exponential function is likely to be the most appropriate way to model overall survival.”</i> (Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance, 24 January 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ta500/resources/ceritinib-for-untreated-alkpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606712823493)</p>

Smoyl

Str. 24, 25, 27, 41	Fragmety analizy weryfikacyjnej AOTMiT wskazują, jakoby przedmiotem oceny miał być alektynib. W związku z powyższym nie jest możliwe stwierdzenie, czy wszystkie zastrzeżenia i wnioski prezentowane przez analityków AOTMiT dotyczą wnioskowanej technologii lekowej jaką jest certynib.
------------------------	---

* 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

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

Sbylek

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

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

Sb46.