



Szanowny Pan
dr n. med. Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: oceny analiz zawartych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktów leczniczych:

- Nexavar (sorafenibum), tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588169:

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo otrzymane w dniu 13 stycznia br., znak: OT.4331.68.2019.AKJ.2, w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Nexavar (sorafenib; kod EAN: 05909990588169), w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388; dalej: Rozporządzenie) – wnoszę o przyjęcie poniższych wyjaśnień.

Z poważaniem,

Sebastian Schubert
Dyrektor Działu Market Access
Bayer Sp. z o.o.

////////////////////

Warszawa, 31 stycznia 2019 r.

Sebastian Schubert
Dyrektor Działu Market Access

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals
Market Access

Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa
Polska

Tel.: +48 22 5723949
Fax.: +48 22 5723907
sebastian.schubert@bayer.com

www.bayer.com.pl

Bank Handlowy w Warszawie S.A.
ul. Senatorska 16
00-923 Warszawa
sort code 10301508 SWIFT CITIPLPX
91 10301508 0000000500642009 (PLN)
50 10301508 0000000500642068 (EUR)

mBank S.A.
Al. Jerozolimskie 174
02-486 Warszawa
sort code 11400000 SWIFT BREXPLPW
74 11401010 0000307135001001 (PLN)

Sąd Rej. dla m.st. Warszawy
XII Wydział Gospodarczy
KRS 0000035338
NIP 526-00-19-068
Kapitał zakładowy 151.340.000 zł

Odnoszenie do analizy klinicznej:

- Uzupełnienie informacji odnośnie do bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne

Wyszukiwanie informacji odnośnie do sygnałów na temat bezpieczeństwa (ang. safety signals) prezentowanych na posiedzeniach komisji PRAC (ang. pharmacovigilance risk assessment committee) przeprowadzono dnia 15 stycznia 2020 roku. W momencie przeprowadzenia wyszukiwania opublikowano sprawozdania z posiedzeń do lipca 2019 roku.

Na posiedzeniach komisji PRAC generalnie rozpatrywano dwa sygnały odnośnie do potencjalnych zdarzeń niepożądanych mogących mieć związek z terapią sorafenibem: ostrej uogólnionej krostkowicy (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) oraz rozwarstwienia tętnic i tętniaków (ang. artery dissections and aneurysms).

Na posiedzeniu w dniach 3-6 listopada 2014 roku pierwszy raz podjęto dyskusję na temat pojawienia się sygnałów o występowaniu ostrej uogólnionej krostkowicy podczas terapii sorafenibem. Przedyskutowano informacje odnośnie do zarejestrowanych przypadków i zwrócono się do Podmiotu Odpowiedzialnego o dostarczenie raportu dotyczącego odnotowanych zdarzeń. Na posiedzeniu w dniach 9-12 marca 2015 roku przedyskutowano raport dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny i zdecydowano o dalszym monitorowaniu ocenianego zdarzenia. W raporcie ze spotkania w dniach 26-29 listopada 2018 wspomniano o nowym przypadku pojawienia się ostrej uogólnionej krostkowicy. Na posiedzeniu w dniach 8-11 kwietnia 2019 roku zdecydowano, że w świetle zebranych dowodów i po przeanalizowaniu danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, nie ma podstaw do wnioskowania o związku terapii sorafenibem z przypadkami wystąpienia ostrej uogólnionej krostkowicy.

Informacje o możliwości pojawienia się rozwarstwienia tętnic i tętniaków podczas terapii sorafenibem pierwszy raz zasygnalizowano na spotkaniu w dniach 26-29 listopada 2018 roku, podając informacje o 43 odnotowanych przypadkach (dane z bazy EudraVigilance oraz komunikaty z organizacji Health Canada) tego zdarzenia podczas terapii sorafenibem (zdarzenie ogólnie raportowano dla całej grupy inhibitorów VEGF) – podjęto decyzję o dalszej ocenie dowodów. Na spotkaniu w dniach 13-16 maja 2019 roku zaproponowano uaktualnienie charakterystyk produktów leczniczych dla inhibitorów VEGF (w tym sorafenibu) o informację odnośnie do ryzyka pojawienia się rozwarstwienia tętnic oraz tętniaków, oraz zwrócono się z prośbą do Podmiotów Odpowiedzialnych o dalsze monitorowanie opisywanego zdarzenia podczas terapii inhibitorami VEGF. Na spotkaniu w lipcu 2019 roku (8-11 lipca) ostatecznie zatwierdzono poprawki do charakterystyk produktów leczniczych dla inhibitorów VEGF, w tym sorafenibu, wprowadzające ostrzeżenie o możliwości wystąpienia rozwarstwienia tętnic i tętniaków podczas leczenia tymi produktami.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-november-2014_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-march-2015_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-november-2018_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-april-2019_en.pdf

- Uzupełnienie informacji odnośnie do zasadności oceny efektywności w oparciu o wyniki uzyskane dla zastępczego punktu końcowego (PFS)

W badaniu *DECISION*, pomimo wykazania korzyści w zakresie oceny PFS, analiza punktu końcowego OS nie osiągnęła istotności statystycznej. Należy jednak wskazać, że głównym punktem końcowym założonym przez autorów badania było przeżycie bez progresji (*Brose 2014*), dodatkowo analiza OS obarczona była istotnymi ograniczeniami.

Jako jeden z czynników można wymienić ogólnie długi czas przeżycia chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których odsetek 10-letnich przeżyć sięga, w zależności od typu raka od ponad 70% do ponad 90% (*EPAR Nexavar 2014*). W podgrupie docelowej pacjentów (chorzy z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, opornym na terapię jodem radioaktywnym) rokowanie jest gorsze, jednak wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych z postacią schorzenia oporną na terapię jodem radioaktywnym wynosi 66% (*Jarząb 2018*). Sytuacja ta zasadniczo ogranicza możliwość wykazania korzyści ze stosowanej interwencji w okresie obserwacji badania *DECISION* (wynoszącym 3 lata) – w badanych grupach nie została osiągnięta mediana przeżycia. Przeżycie całkowite powinno być ocenione w zdecydowanie dłuższym horyzoncie czasowym, a zaletą PFS w tym kontekście wydaje się być możliwość wcześniejszej oceny korzyści z zastosowanej interwencji. Korelacja PFS z OS może być ograniczona przez dość długi okres przeżycia pacjentów po progresji choroby (*Broglio 2009*), jednak w tym momencie nie można jej na tej podstawie wykluczyć.

Istotnym ograniczeniem analizy OS jest duży *cross-over* między badanymi grupami – aż 75% chorych przyjmujących początkowo placebo po progresji raka zaczęło przyjmować sorafenib (*Brose 2016*). Fakt, że tak duży procent badanych ostatecznie przyjmował ten sam lek w sposób naturalny powoduje zbliżenie do siebie wyników przeżycia między grupami. W tej sytuacji można uznać za uzasadnione zastosowanie przez autorów badania poprawek statystycznych metodą RPSFTM mających zniwelować efekt *cross-over*. Analizy te były o wiele bliższe istotności statystycznej, należy jednak uwzględnić, że miały one również ograniczoną moc statystyczną ze względu na wcześniejsze cenzorowanie danych pacjentów i efektywnie krótszy okres obserwacji. Mimo to również grupa przygotowująca raport oceny interwencji dla agencji NICE (*NICE 2017*) uznała użycie tej metody za najbardziej właściwą spośród poprawek statystycznych zastosowanych w kontekście badania *DECISION*.

Ze względu na powyższe ograniczenia analizę punktu końcowego OS należy interpretować z ostrożnością. Uwzględnienie efektu *cross-over* wskazuje na możliwość potencjalnej korzyści ze stosowania sorafenibu w porównaniu do placebo w zakresie przeżycia całkowitego, ale jednoznaczne wykazanie jej mogłoby jednak wymagać dłuższego okresu obserwacji (ok. 10-letniego [*GVD 2014*]). Mogłoby to odpowiadać korelacji pewnego stopnia między OS a PFS. Przeprowadzono wyszukiwanie badań dotyczących oceny korelacji pomiędzy PFS a OS w populacji chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, nie odnaleziono jednak żadnych publikacji przedstawiających taką ocenę.

W tym momencie PFS wydaje się być najlepszym wskaźnikiem długoterminowej korzyści ze stosowania ocenianej interwencji, a przeżycie całkowite, choć w niektórych analizach bliskie istotności statystycznej, oceniane jest jedynie w sposób przybliżony przez istotne ograniczenia, dotyczące zarówno metodologii badania jak i niedojrzałości danych oraz samej natury jednostki chorobowej.

Tę linię argumentacji zdają się przyjmować również niektóre zagraniczne agencje oceny technologii medycznej, które pozytywnie oceniły sorafenib w ocenianym wskazaniu: NICE (Wielka Brytania) (*NICE 2018*), AWMSG (Walia) – zaakceptowano rekomendację wydaną przez NICE (*AWMSG 2018*), SMC (Szkocja) (*SMC 2015*) oraz HAS (Francja) (*HAS 2015*). W agencji francuskiej dodatkowo

uznano, że przy braku alternatywnego postępowania medycznego i przy jednoczesnym wydłużeniu PFS stosowanie leku przynosi dodatkowe korzyści w populacji docelowej (HAS 2015).

AWMSG 2018	All Wales Medicines Strategy Group. Sorafenib (Nexavar®). Reference No. 1416. Dostępne online pod adresem: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1416 Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.
Broglio 2009	Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst. 2009 Dec 2;101(23):1642-9. doi: 10.1093/jnci/djp369.
Brose 2014	Brose M S, Nutting C M, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong Y K, Sherman S I, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnár I, Schlumberger M J. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 2014; 384(9940):319-328.
Brose 2016	Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C de la, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK, Sherman S, Smit J, Chung J, Meinhardt G, Schlumberger M, Kappeler C. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (Rai-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. Annals of Oncology. 2016;27(suppl_6). doi:10.1093/annonc/mdw376.06.
EPAR Nexavar 2014	European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Nexavar. Procedure no.: EMEA/H/C/000690/II/0035. London, 25 April 2014. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexavar-h-c-690-ii-35-epar-assessment-report-variation_en.pdf Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.
GVD 2014	Bayer. NEXAVAR® (sorafenib) oral tablets Global Value Dossier. Locally Advanced or Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (Rai R DTC), may 2014.
HAS 2015	Haute Autorité de Santé. NEXAVAR (sorafenib), inhibiteur de protéine kinase. Avis de la CT du 03 juin 2015. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2044336/fr/nexavar-sorafenib-inhibiteur-de-proteine-kinase Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.
Jarzab 2018	Jarzab B, Placzkiewicz-Jankowska. Choroby tarczycy. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 1344-1353.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine [ID1059]. Assessment Report. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/documents/assessment-report Data ostatniego dostępu: 20.01.2020
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Technology appraisal guidance [TA535]. Published date: 08 August 2018. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta535 Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.

SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. SMC ID: 1055/15. Medicine name: sorafenib (Nexavar). Indication: Treatment of patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine. Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-fullsubmission-105515/ Data ostatniego dostępu: 20.01.2020 r.
-----------------	--

- Opis przeglądu systematycznego opublikowanego po dacie wyszukiwania uwzględnianej w raporcie

W tabeli poniżej przedstawiono założenia oraz wyniki przeglądu systematycznego *Fleeman 2019*. Ogółem, autorzy przeglądu uwzględnili badania kliniczne odnalezione również w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej, potwierdzając trafność zastosowanej strategii. Autorzy przeglądu przedstawili szczegółowo wyniki badania *DECISION* – nie różniły się one od tych opisanych w ramach analizy klinicznej, więc nie zostały tutaj powtórzone. W opracowaniu ocenie poddano także możliwość wykonania porównania pośredniego sorafenibu oraz lenwatynibu – ustalono, że przy obecnie dostępnych badaniach, takie porównanie nie jest wiarygodne.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Fleeman 2019</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu vs lenwatynibu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym DTC po leczeniu jodem radioaktywnym</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Instytut NIHR (ang. <i>National Institute for Health Research</i>), program HTA prowadzony przez NICE</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przegląd baz Embase (Ovid), MEDLINE (Ovid), Pubmed, Cochrane Library – artykuły publikowane od 1 stycznia 1999 do 10 stycznia 2017, przeszukiwano również bazy clinicaltrials.gov, ICTRP, EU Clinical Trials Register w celu wyszukania badań w toku z datą odcięcia danych 16 maja 2017, ograniczenie do publikacji w języku angielskim, dotyczących ludzi ▪ <u>Interwencja:</u> sorafenib, lenwatynib ▪ <u>Populacja:</u> ≥ 18 lat, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym rak tarczycy, dodatkowo wymagana przynajmniej subpopulacja chorych z opornym na leczenie jodem radioaktywnym zróżnicowanym rakiem tarczycy (RR-DTC) ▪ <u>Rodzaj badania:</u> RCT; prospektywne badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne/oparte na dowodach ▪ <u>AMSTAR 2:</u> niska wiarygodność 	<p>Ogółem, włączono 93 publikacje dotyczące 24 niezależnych prób, w tym: 2 badania RCT, 9 prospektywnych badań obserwacyjnych oraz 13 przeglądów systematycznych (zwanych przez autorów przeglądami opartymi na dowodach). Jedno badanie RCT, 7 prospektywnych badań obserwacyjnych oraz 13 przeglądów opartych na dowodach zawierały informacje o pacjentach leczonych sorafenibem. Odnosnie do drugiego z badań RCT, wspomniano o kilku pacjentach leczonych TKI zawierających sorafenib przed podaniem danej interwencji</p>	<p>Autorzy opisywali dla sorafenibu analizę wyników próby <i>DECISION</i>. Próba ta została już uwzględniona w niniejszym opracowaniu – wyniki były zgodne z przedstawionymi, w związku z czym nie zaprezentowano ich w tej tabeli. Ogółem, strategia wyszukiwania autorów przeglądu potwierdziła strategię wyszukiwania zastosowaną w niniejszej analizie, gdyż nie zidentyfikowano w przeglądzie badań (RCT oraz obserwacyjnych), które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a nie zostałyby uwzględnione.</p> <p>Dodatkowo, autorzy chcieli dokonać porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa sorafenibu i lenwatynibu, wykonując analizę pośrednią w oparciu o dane z prób <i>DECISION</i> oraz <i>SELECT</i> na podstawie porównania przez wspólny komparator – grupy placebo.</p> <p>Autorzy przeprowadzili ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. W kroku pierwszym oceniano charakterystykę grup zawartych w populacjach obydwu prób. Szczegółowa analiza tego zestawienia wykazała znaczące różnice pomiędzy grupami placebo. Jako krok drugi badacze oceniali przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów w grupach przyjmujących placebo na podstawie danych z raportu NICE¹, dotyczącego oceny lenwatynibu i sorafenibu w leczeniu DTC – w tym przypadku również stwierdzono istotne różnice, uniemożliwiające porównanie tych grup. Dodatkowo, w kroku trzecim autorzy testowali założenie proporcjonalności hazardów (ang. <i>the validity of the proportional hazards assumption</i>) dla analizy OS, analizy OS korygującej wpływ <i>cross-over</i> pacjentów z placebo na sorafenib metodą RPSFT oraz analizy PFS w populacjach z obu prób – wszystkie założenia za wyjątkiem podstawowej analizy OS zostały złamane. W związku z powyższym, badacze nie byli w stanie przeprowadzić planowanej na początku oceny porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa sorafenib vs lenwatynib.</p>	<p>Wiarygodne porównanie pośrednie sorafenibu oraz lenwatynibu nie jest obecnie możliwe, natomiast dane z pojedynczych badań wskazują na istotną poprawę PFS oraz ORR dla obu tych leków, w porównaniu do placebo. Poprawa jednak jest związana z pojawieniem się zdarzeń niepożądanych, których wpływ na jakość życia pozostaje nie do końca zbadany. Z uwagi na nieco różny profil bezpieczeństwa obu leków, autorzy sugerują konieczność indywidualnego wyboru danego leku dla konkretnego przypadku pacjenta</p>

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Autorzy zaznaczyli także, że takie porównania były już wcześniej wykonywane, cytując autorów publikacji (<i>Tremblay 2016, Kawalec 2016</i>): otrzymane w wyniki dla OS nie były istotne statystycznie, natomiast stwierdzano istotny wynik dla oceny PFS, wskazujący na korzyść lenwatynibu (HR = 0,36 [95% CI: 0,22; 0,57]). Rezultaty porównań bez dopasowania i z dopasowaniem grup w porównaniu pośrednim (MAIC) dawały bardzo zbliżone wyniki. W próbie Kawalec 2016 przeprowadzono również porównanie obu grup względem odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami.</p> <p>Dodatkowo, autorzy przeglądu zwrócili oni uwagę na fakt, iż uzyskanie istotnej oceny OS na podstawie prób <i>DECISION</i> oraz <i>SELECT</i> jest utrudnione ze względu na fakt, że wielu pacjentów po wystąpieniu progresji choroby skorzystało z możliwości przejścia z podawanej interwencji na inne terapie. Co również istotne, w trakcie prowadzenia weryfikacji wniosku o refundację obu leków, Komisja Oceniająca z instytutu NICE zaopiniowała, że dane uzyskane z wykresów Kaplana-Meiera dla PFS w grupach placebo były na tyle różne, aby uznać, że istnieją istotne ograniczenia wiarygodności porównań pośrednich.</p>	

¹ – Multiple Technology Appraisal: *Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine [D1059]* Committee papers (2017)

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie oceny przeglądu *Fleeman 2019* według skali AMSTAR 2

Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]

SPEŁNIONO

Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]

SPEŁNIONO

Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]

SPEŁNIONO

Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT celem przeprowadzenia porównania pośredniego

Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]

SPEŁNIONO

Przeszukiwane bazy danych: *Embase (Ovid), MEDLINE (Ovid), PubMed, Cochrane Library*

Przeszukiwane rejestry badań klinicznych *clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register*

Dodatkowo przeglądano: abstrakty konferencyjne, referencje publikacji,

Podano słowa kluczowe i strategie wyszukiwania

Restrykcje: językowe (angielski), badania dotyczące ludzi

Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]

SPEŁNIONO

dwóch niezależnych badaczy przeprowadziło selekcję publikacji, w przypadku powstania rozbieżności czy niejasności przeprowadzano konsultację z trzecim badaczem w celu uzyskania konsensusu

Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]

SPEŁNIONO

Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]

NIE SPEŁNIONO

nie przedstawiono listy wykluczonych badań

Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]

NIE SPEŁNIONO

brak charakterystyk badań bez randomizacji

Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:
dla badań RCT
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,
dla badań bez randomizacji
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. *Confounding Bias*) oraz doбором próby
[pyt. 9]

NIE SPEŁNIONO

RoB oceniane przy użyciu kryteriów *Centre for Review and Dissemination's Guidance* jedynie dla badań z randomizacją

Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]

NIE SPEŁNIONO

podano jedynie źródła finansowania badań z randomizacją oraz uwzględnionych przeglądów systematycznych

Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]

NIE DOTYCZY

przegląd bez metaanalizy

Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]

NIE DOTYCZY

przegląd bez metaanalizy

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]

NIE SPEŁNIONO

Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]

NIE SPEŁNIONO

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

NIE DOTYCZY

Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]

SPEŁNIONO

autorzy przedstawili źródła finansowania, nie zgłosili konfliktu interesów

Wybór ostatecznej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Fleeman 2019</i>	+	+	+	+	-	NISKA WIARYGODNOŚĆ

W ramach analizy opracowań uwzględnianych w przeglądzie *Fleeman 2019* zidentyfikowano jeden dodatkowy przegląd systematyczny, który nie został uwzględniony w przedstawionej analizie klinicznej – opracowanie *McFarland 2014*. Przegląd ten nie wnosił nowych danych do analizy, gdyż uwzględniał w większości badania kliniczne, które spełniły kryteria włączenia do prowadzonej przez nas analizy i nie zidentyfikowano żadnego badania włączonego do tego przeglądu, które spełniłoby przyjęte w naszej analizie klinicznej kryteria, a nie zostałyby do niej włączone. W momencie przeprowadzenia przeglądu badanie *DECISION* było opublikowane jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, dlatego większość jego wyników nie była dostępna dla autorów przeglądu. Autorzy wnioskuje, że pomimo ograniczonych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu pochodzących w większości z badań bez randomizacji, są one przekonujące i wskazują na spowolnienie progresji choroby u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Przegląd podsumowano w tabeli poniżej.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>McFarland 2014</p> <p>Podsumowanie wyników badań II/III fazy dotyczących sorafenibu uwzględnianych we wniosku prowadzącym do zatwierdzenia leku przez FDA w leczeniu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie przedstawiono</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przeгляд systematyczny bez metaanalizy</u>: przegląd baz Embase (Ovid), MEDLINE (Ovid), Pubmed – wyszukiwanie wykonano 1 grudnia 2013 roku, artykuły publikowane w 2000 roku lub późniejsze (z uwagi na stosowanie doksorubicyny we wcześniejszych badaniach), ograniczenie do publikacji w języku angielskim, dotyczących ludzi <u>Interwencja</u>: sorafenib <u>Populacja</u>: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym zróżnicowany rak tarczycy, <u>Rodzaj badania</u>: badania kliniczne II lub III fazy (badania I fazy uwzględniano, gdy oceniały sorafenib w skojarzeniu z innym lekiem), niezależnie od grupy kontrolnej, uwzględniające przynajmniej 5 przypadków; badania obserwacyjne 	<p>Ogółem uwzględniono 18 publikacji oceniających: badania dotyczące sorafenibu II/III fazy: 10, badania kohortowe: 4, badania I/II fazy oceniające skojarzenie sorafenibu z innym inhibitorem kinazy tyrozynowej: 4</p> <p>Wśród 10 badań II/III fazy uwzględniono próbę <i>DECISION</i> oraz opisane w ramach analizy klinicznej próby: <i>Gupta-Abramson 2008</i>, <i>Kloos 2009</i>, <i>Hotijzer 2009</i> (i jego kontynuację <i>Schneider 2012</i>), <i>Ahmed 2011</i> oraz <i>Capdevila 2012</i>. Pozostałe publikacje zidentyfikowane w przeglądzie były albo doniesieniami konferencyjnymi, albo próbami nie spełniającymi kryteriów przyjętych w prowadzonej analizie klinicznej</p>	<p>Autorzy przeglądu nie prowadzili własnych obliczeń i przedstawili opisowo wyniki poszczególnych badań – były one zgodne z wynikami opisanymi w ramach analizy klinicznej i nie będą tutaj powtórzone.</p> <p>W momencie wykonania przeglądu systematycznego, badanie <i>DECISION</i> zostało opublikowane jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego i autorzy nie mieli dostępu do pełnych wyników. Dlatego większość wniosków została wyprowadzona w oparciu o badania bez randomizacji, które cechowała duża heterogeniczność. Ponadto, większość raportowała odpowiedź na leczenie, a PFS oraz OS były raportowane tylko w niektórych z odnalezionych badań. Niemniej jednak, pomimo zmienności, konsekwentnie obserwowano w badaniach wyższy odsetek częściowych odpowiedzi i ustabilizowanej choroby po zastosowaniu sorafenibu.</p>	<p>Autorzy podkreślają, że do niedawna prognozy dla chorych na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczeniu jodem radioaktywnym były słabe w porównaniu do innych podtypów raka tarczycy, przy braku wyróżnionego standardowego leczenia. Pomimo uwzględniania jedynie dowodów z badań obserwacyjnych i jednego badania z randomizacją, są one przekonujące i świadczą o korzystnym wpływie sorafenibu na spowolnienie progresji choroby w większości przypadków</p>

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	uwzględniano gdy były prowadzone prospektywnie; wykluczono opracowania wtórne, opracowania narracyjne, przedkliniczne badania in vitro lub badania nieinterwencyjne			
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność 			

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie oceny przeglądu *McFarland 2014* według skali AMSTAR 2

Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	NIE SPEŁNIONO

Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	NIE DOTYCZY
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	SPEŁNIONO

Wybór ostatecznej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
McFarland 2014	+	-	+/-	+	-	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Fleeman 2019	Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Duarte R, Shenoy A. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. <i>BMC Cancer</i> . 2019;19(1):1209. doi:10.1186/s12885-019-6369-7.
Trembley 2016	Tremblay G, Holbrook T, Milligan G, Pelletier C, Rietscheli P. Matching-adjusted indirect treatment comparison in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Comp Eff Res</i> . 2016;6:13–21.
Kawalec 2016	Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T (2016): Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib, <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> , DOI: 10.1080/14737140.2016.1247697
McFarland 2014	McFarland DC, Misiukiewicz KJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory well-differentiated metastatic thyroid cancer. <i>Onco Targets Ther</i> . 2014;7:1291-1299. doi:10.2147/OTT.S49430.

Odniesienie do analizy problemu decyzyjnego:

- Kwestia nowych rekomendacji klinicznych dla wnioskowanego leku

W ramach uwagi Agencji poproszono o uwzględnienie nowych rekomendacji klinicznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku. W wyniku wykonanego wyszukiwania najnowszych wytycznych praktyki klinicznej uwzględniających leczenie pacjentów z rozpoznaniem opornego na leczenie radiojodem zróżnicowanego raka tarczycy zidentyfikowano dwa dokumenty – zalecenia *European Thyroid Association* oraz aktualizację zaleceń *National Comprehensive Cancer Network*.

Według autorów rekomendacji *European Thyroid Association* opublikowanych w połowie 2019 r. leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (sorafenibem i lenwatinibem) należy rozważyć w przypadku pacjentów z progresywną postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem (RAI-R, z ang. *Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*), cechującego się znacznym rozmiarem guza (z ang. *considerable tumour load*). Ponadto, zaleca się rozważenie powyższych terapii, gdy decyzją wielodyscyplinarnej grupy specjalistów, odstąpienie od leczenia może skutkować znacznymi szkodami zdrowotnymi lub komplikacjami klinicznymi w przyszłości. Decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii powinna być podjęta w oparciu o indywidualne cechy pacjenta i jego preferencje. Zalecaną dawką sorafenibu jest 400 mg (2 x 200 mg) podawane dwa razy na dobę, a w przypadku lenwatinibu – 24 mg raz na dobę (2 x 10 mg i 1 x 4 mg) (*ETA 2019*).

Ponadto, we wrześniu 2019 r. ukazała się aktualizacja wytycznych *National Comprehensive Cancer Network*, jednak zalecenia dotyczące leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu nie uległy modyfikacji w porównaniu do wersji 1.2019 opisanej w Analizie Problemu Decyzyjnego (*NCCN 2.2019*).

ETA 2019	Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. <i>Eur Thyroid J</i> 2019;8:227-245. DOI: 10.1159/000502229
NCCN 2.2019	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2019 – September 16, 2019.

Odniesienie do analizy ekonomicznej:

- Kwestia możliwości edycji makr i dostępności możliwych wariantów modelowania OS i PFS

W ramach uwagi przedstawionej w punkcie II.1. pisma Analitycy Agencji stwierdzili, że dokument elektroniczny (model obliczeniowy w arkuszu Microsoft Excel®) nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, gdyż nie ma możliwości edycji makr, a ponadto w modelu elektronicznym nie przedstawiono log-skumulowanych funkcji hazardu dla krzywych OS i PFS.

Istotnie, projekt VBA został zabezpieczony przed dostępem przez autorów modelu globalnego przy pomocy hasła, które nie zostało udostępnione autorom polskiej adaptacji. Niemniej, procedury zawarte w projekcie VBA spełniają jedynie funkcje techniczne w modelu, ułatwiając nawigację czy przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości. Wszystkie obliczenia w modelu przeprowadzane są za pomocą formuł umieszczonych bezpośrednio w skoroszytach, możliwych do edycji przez użytkownika. Zatem wspomniane ograniczenie nie wpływa na możliwość weryfikacji poprawności obliczeń w modelu.

Wykresy log-skumulowanych funkcji hazardu przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej. Wygenerowane one zostały w programie SAS przy wykorzystaniu procedury PROC LIFEREG przez autorów modelu globalnego i zostały udostępnione wraz z dokumentacją modelu globalnego wyłącznie w formie graficznej, wystarczającej do wizualnej oceny dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania. Z tego powodu też nie są one dostępne w arkuszu obliczeniowym Microsoft Excel® zawierającym model ekonomiczny.

- Rozszerzenie analizy wrażliwości

Kolejna uwaga Analityków Agencji wskazuje na konieczność uwzględnienia w analizie wrażliwości, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy przeżycia całkowitego pomiędzy lekiem Nexavar a placebo w randomizowanym badaniu klinicznym, założenia o braku różnic pomiędzy analizowaną technologią a BSC dla tego parametru, a także brak szczegółowego omówienia zakresów zmienności wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Część uwagi dotyczącej przeprowadzonej analizy probabilistycznej uznano za zasadną i w ramach aktualizacji przedstawiono i omówiono zakres zmienności dla parametrów wykorzystywanych w probabilistycznej analizie wrażliwości (Załącznik nr 1 i Załącznik nr 2).

W kontekście założenia o braku różnic pomiędzy analizowaną technologią a BSC, analizowanie takiego wariantu wydaje się nieuzasadnione. Wprawdzie rzeczywiście wartość hazardu względnego wyznaczona w analizie statystycznej, metodą RPSFT (z ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*) w celu uwzględnienia efektów *crossover* dopuszczalnego w badaniu, wyników badania *DECISION* (Brose 2016) wyniosła $HR = 0,77$ (95% CI: CI: 0,58-1,02), co oznacza przekroczenie progu istotności statystycznej w zakresie tego punktu końcowego, jednakże oceniając ten wynik należy zwrócić uwagę na dwie kluczowe kwestie. Po pierwsze głównym punktem końcowym badania *DECISION* było przeżycie bez progresji (PFS) i badanie było zaprojektowane w ten sposób, aby posiadać wystarczającą moc statystyczną do wykrycia różnicy w ramach tego punktu końcowego. Brak osiągnięcia istotności statystycznej w ramach oceny przeżycia całkowitego jest pochodną mniejszej ilości zdarzeń, a także konieczności uwzględnienia wpływu dopuszczalnego w badaniu przechodzenia pacjentów z ramienia komparatora (placebo) do ramienia ocenianej interwencji (sorafenib) po progresji choroby, z której to opcji skorzystało w badaniu aż 75% pacjentów (158 z 210 przydzielonych do ramienia komparatora). Tak duży odsetek *crossover* w badaniu niewątpliwie może mieć znaczny wpływ na zakres niepewności wyników analizy przeżycia całkowitego, który tylko częściowo znoszony jest dzięki zastosowaniu metody RPSFT. Wydaje się, że w świetle wymienionych ograniczeń, uzyskany w badaniu *DECISION* wynik dla OS, mimo iż znajduje się na granicy istotności statystycznej, można uznać za odzwierciedlający rzeczywiste różnice w przeżyciu

pacjentów z rakiem tarczycy, leczonych sorafenibem lub BSC. Jednocześnie, w świetle dostępnych danych, przyjmowanie założenia o różnicach w PFS przy jednoczesnym braku różnic w OS prowadziłoby do uzyskania zupełnie nierealistycznych wyników, których interpretacja byłaby niemożliwa. Z tego względu w analizie wrażliwości pominięto ten wariant obliczeniowy.

Brose 2016	Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C de la, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK, Sherman S, Smit J, Chung J, Meinhardt G, Schlumberger M, Kappeler C. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RaI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. <i>Annals of Oncology</i> . 2016;27(suppl_6).
-------------------	---

Odniesienie do analizy wpływu na budżet:

- Populacja leczona w RDTL

W ramach uwagi Agencji przedstawionej w punkcie III.1. pisma, Analitycy zauważają, że „*Lek Nexavar jest obecnie dostępny dla pacjentów w analizowanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, co nie zostało uwzględnione w analizie wnioskodawcy*”. Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia nie publikują informacji na temat liczby pozytywnie rozpatrzonych wniosków o finansowanie technologii medycznych w ramach programu RDTL, dlatego też niemożliwym było dokładne oszacowanie ilu pacjentów jest obecnie leczonych lekiem Nexavar w ramach programu RDTL. Jako, że wraz ze wzrostem udziałów sorafenibu stosowanego w ramach RDTL w scenariuszu aktualnym spadają wydatki inkrementalne pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym, w ramach oszacowania tego parametru postanowiono przyjąć wartość skrajnie konserwatywną, czyli 0% udziałów sorafenibu w scenariuszu aktualnym. W odpowiedzi na uwagę analityków Agencji, przeliczono wyniki analizy wpływu na budżet, uwzględniając dodatkowy wariant analizy, w którym do oszacowania liczby pacjentów leczonych w scenariuszu aktualnym lekiem Nexavar posłużono się szacunkami dostarczonymi przez Wnioskodawcę, na podstawie których ustalono, że liczba ta wynosi obecnie co najmniej ■ pacjentów. Szczegółowe wyniki tego wariantu przedstawiono w Załączniku nr 5. Zaktualizowano również model ekonomiczny, tak aby możliwe było wprowadzenie alternatywnych wartości dla tego parametru (Załącznik nr 4).

Odniesienie do wskazania źródeł danych:

Uwaga w punkcie IV.1. dotyczy nie dołączenia do analizy ekonomicznej wywiadów przeprowadzonych z ekspertami, wykorzystanych do oszacowania kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych leku Nexavar. W analizie powołano się na analizę ekonomiczną *AE Nexavar 2009*, stanowiącą załącznik do wniosku o refundację leku Nexavar w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce. Analiza ta była oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia numer 075/2012. Dane stanowiące treść uwagi Analityków Agencji stanowiły załącznik do wspomnianej analizy ekonomicznej. Nie uzyskano zaktualizowanych danych od ekspertów klinicznych, uznając dostępne za wystarczające.

AE Nexavar 2009	Zastosowanie sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna. Autorzy raportu (10 lutego 2009 r.): Helene Vioix, Usman Munir. Autorzy aktualizacji (wrzesień 2012 r.): Dorota Bolisęga, Anna Tytuła, Joanna Sękiewicz, Jakub Rutkowski - HTA Consulting Sp. z o.o.
------------------------	--

Odnoszenie do dodatkowych uwag Analityków Agencji:

W uaktualnionych wynikach analizy ekonomicznej (Załącznik nr 1 i Załącznik nr 2 - model) załączono nowe wyniki analizy progowej z uwzględnieniem wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, obowiązującej od dnia 31 października 2019 roku (147 024 zł/QALY), a także dołączono omówienie wyników uzupełniającego wyszukiwania badań ekonomicznych w internetowych serwisach zagranicznych agencji HTA, o co wnioskowali Analitycy Agencji.

Jako Załącznik nr 3 i Załącznik nr 4 do niniejszego pisma dołączono również zaktualizowaną analizę racjonalizacyjną zawierającą propozycję nowego rozwiązania ograniczającego wpływ na budżet leku Nexavar, w związku z objęciem refundacją pierwszego odpowiednika leku MabThera (rytuksymab) i tym samym utratą aktualności zaproponowanego pierwotnie rozwiązania.

Załącznik nr 1 do niniejszego pisma zawiera zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej.

Załącznik nr 2 do niniejszego pisma zawiera zaktualizowaną wersję modelu ekonomicznego.

Załącznik nr 3 do niniejszego pisma zawiera zaktualizowane wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Załącznik nr 4 do niniejszego pisma zawiera zaktualizowaną wersję modelu wpływu na budżet.

Załącznik nr 5 do niniejszego pisma zawiera zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet.