

**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.4331.38.2020
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

*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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

***W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

***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:** Sebastian Bojków

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

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

<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 2020 r., poz. 357, 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 2020 r., poz. 1398)

<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 2020 r., poz. 1398)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- 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 .....

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 2020 r., poz. 1398),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), tj.:
  - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym 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 spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywcym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywcym 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 w Polityki Cenowej Novartis Onkologia

.....

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

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**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.6, Tabela 11, str. 26 Rozdział 4.1.1, Tabela 12, str. 27 Rozdział 4.1.4, str. 38 Rozdział 4.3, str. 50</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„(...) zdaniem Agencji piksantron powinien stanowić komparator dla leku Kymriah na równi ze schematami wielolekowymi stosowanymi w ramach chemioterapii ratunkowej, z uwagi na fakt iż jest terapią refundowaną, stosowaną w analizowanym wskazaniu oraz rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej.”</i></p> <p><i>„Wnioskodawca jako komparator przyjął terapię ratunkową czyli obecnie stosowane w praktyce klinicznej schematy chemioterapii w połączeniu z rytuksymabem. Nie uwzględnił natomiast piksantronu, który jak wynika z wytycznych klinicznych i danych NFZ jest również rekomendowany i stosowany w analizowanym wskazaniu.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>W zgodzie z argumentami przedstawionymi w ramach APD (rozdział 4.1) uzupełnionymi w odpowiedzi Wnioskodawcy na komentarze AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.38.2020.AW.5, należy podkreślić, że analiza wytycznych postępowania klinicznego w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL oraz aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskich wskazanej przez ██████████</p> <p>██████████</p> <p>CAR-T w postaci tisagenlecleucelu jest bowiem <b>terapią ratującą życie, której celem jest wyleczenie pacjenta</b>, a podawana jest w sytuacji braku innych możliwości leczenia. ██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████ oraz</p> <p>zapisy zamieszczone w rekomendacji NICE dla Kymriah, uważa się chemioterapię ratunkową (czyli terapię mającą na celu opanowanie choroby a nie definitywne jej wyleczenie). Leczenie po 2 lub więcej terapiach ogólnoustrojowych, które jest aktualnie dostępne niejednokrotnie ma zatem charakter paliatywny.</p> <p>W leczeniu chłoniaków złośliwych, wskazywany przez AOTMiT piksantron, zdaniem Wnioskodawcy, nie stanowi adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na następujące kwestie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>nie stanowi częstej praktyki klinicznej</b> – podobnie kwestię tę interpretowano w dokumencie NICE 2019. W treści tej rekomendacji zanotowano, iż w docelowej populacji pacjentów, zbieżnej z wnioskowaną w warunkach polskich, piksantron jest stosowany rzadko;</li> <li><b>ograniczona skuteczność terapii opartej o piksantron</b> (spójne z podejściem NICE) w populacji dorosłych pacjentów z R/R DLBCL, szczególnie widoczna w badaniach typu <i>real-life</i> (Eyre 2016, Sancho 2020). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego były w tych badaniach w przybliżeniu dwukrotnie krótsze (PFS: 2,0 lub 2,8 m-cy; OS: 3,4 lub 4 m-ce) aniżeli wartości uzyskane w badaniu klinicznym PIX301. Podobnie przedstawiają się wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie. Odsetków chorych uzyskujących odpowiedź na terapię piksantronem w ramach badania PIX301 nie potwierdzono</li> </ol>

	<p>w badaniach RWE, w których <b>ORR u pacjentów leczonych piksantronem w monoterapii zanotowano u 24-29%</b>.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>c) <b>niska wiarygodność porównania przeprowadzonego w oparciu o badania dla tisagenlecleucel vs piksantron.</b> W oparciu o analizę 2 odnalezionych badań dla piksantronu (z reprezentatywną liczbą pacjentów, przyjętą na poziomie <math>\geq 20</math>: <i>PIX301</i> oraz <i>Eyre 2016</i>, należy stwierdzić <b>istotną heterogeniczność</b> w zakresie charakterystyki populacji (głównie w obrębie czynników prognostycznych) włączonych do ww. badań względem próby klinicznej <i>JULIET</i> – szczegółowy opis zamieszczono w APD (rozdział 4.1 i odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.4331.38.2020.AW.5):</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Podsumowując, piksantron jest rzadko stosowany w praktyce klinicznej, ma ograniczoną skuteczność, a porównanie technologii medycznych w oparciu o wysoce heterogeniczne badania prowadzi do ograniczonych i mało wiarygodnych wniosków oraz obarczone jest wysokim ryzykiem błędnego wnioskowania. <b>Piksantron nie powinien być zatem traktowany jako lek porównawczy dla tisagenlecleucelu w pacjentów z populacji wnioskowanej.</b></p> <p>Równocześnie ze względu na znacznie wyższe koszty refundacji piksantronu w porównaniu z uwzględnionymi schematami chemioterapii oraz zgodnie z oceną NICE uwzględnienie proponowanego komparatora w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet płatnika publicznego (BIA) spowoduje odpowiednio: znaczące zmniejszenie wartości współczynnika ICUR (tj. produkt Kymriah będzie opcją efektywną kosztowo), jak i ograniczenie potencjalnych wydatków NFZ.</p>
<p>Rozdział 4.1.1, Tabela 12, str. 27</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p>[REDACTED]</p>

	<p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby niniejszego wniosku sformułowane zostały w terminie wcześniejszym aniżeli zatwierdzenie przez Ministerstwo Zdrowia finalnej treści programu lekowego (Leczenie tisagenlecleucelom chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)). W załączniku do pisma PLR.4500.161.2020.18.AP z 10 września 2020 roku, zamieszczono bowiem doprecyzowanie m.in. wspomnianego kryterium włączenia do proponowanego programu lekowego, ujętego w komentarzu AOTMiT. Należy zauważyć, iż kryterium włączenia do przeglądu dotyczące populacji wnioskowanej jest szersze aniżeli kryterium włączenia do PL, zatem nie istnieje ryzyko niezidentyfikowania dowodów naukowych, stanowiących podstawę do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie tisagenlecleucelu w populacji pacjentów, którzy będą objęci leczeniem ocenianą interwencją w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>W zgodzie z odpowiedzią Wnioskodawcy na komentarze AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.38.2020.AW.5, zasadne jest potwierdzenie, iż doprecyzowanie powyższego kryterium nie wpływa na zakres przedstawionych wyników oraz wnioskowanie płynące z analiz (w szczególności APD/AKL) z uwagi na fakt zgodności analizowanych zapisów z kryteriami włączenia oraz charakterystyką pacjentów w próbie klinicznej JULIET. Do badania tego włączono, bowiem pacjentów po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia, w tym z udziałem rytuksymabu i antracyklin, a czas od ostatniego nawrotu/progresji choroby do infuzji tisagenlecleucelom wynosił średnio 6 miesięcy.</p>
<p><b>Rozdział 4.1.3, str. 30</b> <b>Rozdział 4.2.2.1, str. 50</b></p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b> „W ramach przeglądu weryfikacyjnego analitycy Agencji zidentyfikowali i włączyli do analizy klinicznej opracowania opublikowane już po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę: • abstrakt konferencyjny Jaeger 2020, zawierający niepełne wyniki skuteczności TIS z badania JULIET w dłuższym okresie obserwacyjnym (40,3 mies.); • publikację Sesques 2020, retrospektywne badanie skuteczności praktycznej terapii CAR-T wśród dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).” „(...) Dodatkowo analitycy Agencji zidentyfikowali jedno badanie, które opublikowano już po przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę: • Sesques 2020, retrospektywne badanie skuteczności praktycznej terapii CAR-T wśród dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).”</p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Doniesienia naukowe z zakresu efektywności klinicznej (Jaeger 2020 – JULIET) oraz skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu w rzeczywistej praktyce (Sesques 2020), zidentyfikowane przez AOTMiT po dacie wyszukiwania przeglądu przedłożonego przez Wnioskodawcę, potwierdzają wyniki uzyskane w ramach AKL dodatkowo wspierając dowody dla dłuższego okresu obserwacji po podaniu Kymriah. Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji ujęte w dossier refundacyjnym zostało potwierdzone kolejnych badaniach i nie ulega zmianie.</p>
<p><b>Rozdział 4.1.3.2, str. 37</b> <b>Rozdział 4.3, str. 50</b></p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b> „(...) W badaniu JULIET, czyli głównym badaniu dla ocenianej interwencji, protokół badania uwzględnił oprócz chemioterapii limfodeplecyjnej również zastosowanie, w celu ustabilizowania stanu klinicznego pacjentów, chemioterapii pomostowej w okresie pomiędzy leukaferazą a podaniem komórek CAR-T. Chemioterapię pomostową zastosowano u 90% pacjentów z tego badania, którym podano produkt Kymriah. Zdaniem analityków nie można wykluczyć, że dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny;”</p>

„(...) Wątpliwości analityków budzi również wpływ jaki mogło wywołać zastosowanie terapii pomostowej po zabiegu leukaferezy u 90% pacjentów, którzy otrzymali później infuzję leku. Biorąc pod uwagę złożoność ocenianej interwencji trudno jednoznacznie stwierdzić czy dodatkowo zastosowane procedury mogą przekładać się na uzyskiwany efekt terapeutyczny.”

**Uwagi do komentarza:**

W ramach raportu oceniającego tisagenlecleucel opracowanego przez Europejską Agencję Leków w 2018 roku (EMA/485563/2018), poddano pod rozagę temat wpływu chemioterapii pomostowej na efekt terapeutyczny uzyskiwany u pacjentów poddanych infuzji tisagenlecleucelem. W komentarzu powołanej przez EMA Scientific Advisory Group (SAG) Oncology, wskazano, iż wpływ chemioterapii pomostowej na efekty zdrowotne wnioskowanej grupy pacjentów ocenia się jako, cyt. „prawdopodobnie niewielki”. Szacuje się, iż odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi prawie 10% u pacjentów, którzy nie otrzymali preparatu Kymriah, a wcześniej (tj. przed planowaną infuzją tisagenlecleucelem) poddani zostali leczeniem z udziałem chemioterapii pomostowej.

Z drugiej strony zasadne jest przypomnienie, iż chemioterapię pomostową podawano w próbach klinicznych u pacjentów w gorszym stanie klinicznym (konieczność zastosowania chemioterapii pomostowej wiąże się bowiem ze złym rokowaniem) w celu umożliwienia chorym otrzymanie terapii lekiem Kymriah, poprzez utrzymanie stabilności choroby między leukaferezą a wlewem tisagenlecleucelem.

Potwierdzają to m.in. abstrakt *Andreadis 2019 (JULIET)*, w ramach, którego zamieszczono główne wyniki w podziale na podgrupy pacjentów objętych chemioterapią pomostową przed podaniem Kymriah (*BT*) vs chorzy, którzy takiego leczenia nie otrzymali (*no BT*). Uzyskano następujące rezultaty:

- ORR: 49% w grupie *BT* vs 81,8% w grupie *no BT*; CR: odpowiednio 35,6% vs 63,6%;
- 12 m-czny PFS: 32% vs 60,6%;
- CRS  $\geq 3$  stopnia: 24% vs 9%.

Podobne wnioskowanie ujęto również w badaniu typu *real-life Sesques 2020*, w którym dodatkowo zwrócono uwagę, iż podanie chemioterapii pomostowej nie tylko wpływa na pogorszenie wyników końcowych, ale może częściowo wynikać także z przyczyn proceduralnych (opóźnienia między leukaferezą a terapią Kymriah związane z logistycznym aspektem dostarczania omawianej technologii).

Rozważania zgodne z powyższymi, zamieszczono także w publikacji *Zhang 2020b (A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible? Advances in Therapy)* – o czym szerzej wspomniano w komentarzu dotyczącym porównania Kymriah vs Yescarta, przedstawionym poniżej w niniejszym dokumencie. Reasumując, wpływ chemioterapii pomostowej na efektywność leczenia Kymriah, należy rozpatrywać jako „prawdopodobnie niewielki” (EMA/485563/2018) lub nawet w kategoriach potencjalnego pogorszenia oczekiwanych wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii z udziałem tisagenlecleucelu (*Andreadis 2019, real-life Sesques 2020*).


Rozdział  
4.1.4, str. 37

**Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:**



	<p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Zasadność przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej tisagenlecleucelu w oparciu o wyniki uzyskane w populacji FAS, ujmowanej również jako mITT (zmodyfikowana populacja ITT), wskazywana była w AKL w rozdziale 6.1.1 i polega na interpretacji bazującej na argumentach: 1) ocena skuteczności przełomowej terapii CAR-T uwzględniająca również pacjentów, którym nie podano tisagenlecleucelu, zdaniem Wnioskodawcy jest niewłaściwa, z uwagi na błędne wnioskowanie płynące z wyników uzyskanych dla populacji ogółem, mając w pamięci dane o wysokim odsetku, ponad 30% pacjentów, którzy w głównym badaniu <i>JULIET</i>, z przyczyn niezależnych (zgon, progresja choroby, kwestie proceduralne) nie otrzymali leczenia oraz 2) założenia, iż zdecydowana większość pacjentów zakwalifikowanych do udziału w programie lekowym, otrzyma infuzję tisagenleucelem. Powyższa koncepcja znajduje potwierdzenie m.in. w przebiegu procesów w innych krajach, treści rekomendacji refundacyjnych i wydanych w oparciu o nie decyzji o finansowaniu terapii Kymriah ze środków płatnika publicznego.</p> <p>Analizami opartymi o wyniki dla populacji FAS (mITT) posiłkowano się m.in. w ramach pozytywnych rekomendacji NICE 2019 oraz CADTH 2019, które mimo braku argumentacji wyboru tej populacji jako podstawy do wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji, przyczyniły się do wydania decyzji o refundacji Kymriah w Wlk. Brytanii i Kanadzie.</p> <p>Warto dodać, iż pozytywną rekomendację refundacyjną dla Kymriah w leczeniu DLBCL wydały również: szkocki SMC, francuski HAS, włoski AIFA, niemiecki GBA oraz australijski MSAC natomiast finansowaniem ze środków publicznych oceniana interwencja objęta jest [REDACTED], co wskazano w AWA.</p>
Rozdział 4.3, str. 53	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b></p> <p><i>„Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem (terapią ratunkową), w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności co obniża wartość dowodową niniejszego opracowania. Jednocześnie wiarygodność porównań przeprowadzonych w analizie jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody, a różnice zidentyfikowane w charakterystyce wejściowej pacjentów (szerzej opisane w rozdz. 4.1.3.2), dla których nie przeprowadzono dopasowania mogą wpływać na wyniki uzyskiwane w uwzględnionych badaniach, a tym samym mieć przełożenie na różnice uzyskiwane w porównaniu. [REDACTED].</i></p> <p><i>Należy jednak wziąć pod uwagę, że wnioskowana technologia stosowana jest w nielicznej grupie chorych, w źle rokującej nawrotowej/opornej na leczenie postaci DLBCL, co ogranicza możliwość przeprowadzenia dużych badań z randomizacją i zaślepieniem.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>[REDACTED]</p>



	
<p>Rozdział 4.3, str. 54</p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„Dodatkowo ze względu na fakt, iż obecnie w Agencji we wnioskowanym wskazaniu oceniana jest również inna terapia z wykorzystaniem modyfikowanych limfocytów T (CAR-T) tj. lek Yescarta (akcykabtagen cyloleucel, AXI), analitycy Agencji zdecydowali się również przedstawić poglądowo wyniki najważniejszych punktów końcowych dla obu terapii. Wyniki skuteczności produktu leczniczego Yescarta przedstawiono w oparciu o publikacje Locke 2018 (badanie ZUMA-1) oraz Oluwole 2020 (praca w której przedstawiono porównanie pośrednie metodą MAIC pomiędzy TIS a AXI). Porównanie obu terapii utrudniają jednak różnice w badaniach, np. w: populacji, rodzaju chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii pomostowej, czasie, który upłynął od leukaferazy do infuzji TIS lub AXI czy w skalach ocen przyjętych w celu określenia stopnia nasilenia analizowanych AEs.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Na wstępie, pokreślić należy, iż akcykabtagen cyloleucel, jako że nie jest objęty współfinansowaniem ze środków płatnika publicznego, nie spełnia podstawowego kryterium doboru komparatora na potrzeby przeprowadzenia analizy porównawczej z tisagenlecleucelem. Ponadto nie stanowi obecnej praktyki klinicznej, co dyskredytuje go jako interwencję, z którą porównanie Kymriah byłoby zasadne w ocenianej populacji pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL. Jak słusznie zauważają Analitycy Agencji, przedstawione w ramach AWA porównanie tisa-celu z axi-celem obarczone jest niepewnością ze uwagi na znaczące różnice w badaniach JULIET i ZUMA-1.</p> <p>Problem ten dostrzeżono zarówno w APD (rozdział 4.1) dołączonej do niniejszego wniosku, publikacji <i>Oluwole 2020</i>, cytowanej w AWA oraz m.in. publikacjach <i>Zhang 2020a (Letter to the Editor Regarding “Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma”, Biology of Blood and Marrow Transplantation)</i> oraz <i>Zhang 2020b</i>. Wydaje się uzasadnionym, aby Analiza Weryfikacyjna Agencji przedstawiając porównanie Kymriah vs Yescarta miała na uwadze znaczne ograniczenia takiego porównania, które szeroko opisano w publikacjach <i>Zhang 2020a</i> oraz <i>Zhang 2020b</i>. Poniżej przytoczono argumentację wskazującą na różnice pomiędzy badaniami JULIET (Kymriah) vs ZUMA-1 (Yescarta):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Biologiczne różnice pomiędzy użytymi CAR-T – odmienny profil kliniczny:</b> costimulatory domain: 4-1BB, transmembrane domain: CD8 (JULIET) vs costimulatory domain: CD28, transmembrane domain: CD28 (ZUMA-1) → Wybór domeny kostymulacyjnej wpływa, jak pokazują wyniki badań in vivo na trwałość (miesiące dla CD28 w porównaniu do lat dla 4-1BB) i ekspansję zmienionych komórek (faworyzowana jest w tym zakresie CD28). Uważa się, iż w związku z tym stosowanie Yescarta wiąże się z wyższym odsetkiem wczesnych odpowiedzi, ale także wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu z produktem Kymriah;</li> <li>• <b>Schemat kondycjonowania:</b> U 74% pts fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamid (250 mg/m<sup>2</sup> w dniach - 5, - 4 i - 3), u 19% pts bendamustyna (90 mg/m<sup>2</sup> w dniach - 4 i - 3); 7% pts bez zastosowania schematu kondycjonowania (JULIET) vs fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamid (500 mg/m<sup>2</sup> w dniach - 5, - 4 i - 3) (ZUMA-1) → w opracowaniu <i>Oluwole 2020</i> nie uwzględniono różnic w tym zakresie, co wg <i>Zhang 2020a</i> stanowi znaczące niedopatrzenie, z uwagi na fakt, iż wybór chemioterapii limfodeplecyjnej może wiązać się z uzyskanymi efektami zdrowotnymi. Analiza <i>post hoc</i> badania JULIET (<i>Andreadis 2019</i>) wykazała, że pacjenci, którzy otrzymali schemat</li> </ul>

Flu/Cy, osiągnęli lepsze wyniki w porównaniu z osobami, które otrzymały bendamustynę lub nie otrzymały schematu kondycjonowania (ORR=57,6% dla Flu/Cy w porównaniu z 40,9% dla bendamustyny i 25% dla braku kondycjonowania);

- **Terapia pomostowa:** Terapia pomostowa była dozwolona po rejestracji pacjentów do badania podczas oczekiwania na produkcję (90%) (*JULIET*) vs nie istniała możliwość przeprowadzenia terapii pomostowej po rejestracji podczas oczekiwania na produkcję (0%) (*ZUMA-1*) → brak możliwości dostosowania w analizie MAIC wg *Oluwole 2020*. Natomiast jak dowiedziono w komentarzu powyżej stosowanie chemioterapii pomostowej jest ważnym parametrem i wiąże się z gorszym rokowaniem w ocenianej grupie pacjentów, co wpływa negatywnie na uzyskiwane efekty zdrowotne. Ta różnica w protokole mogła spowodować zatem włączenie pacjentów z różnymi rokowaniami do omawianych badań, przy czym do próby *ZUMA-1* kwalifikowano więcej pacjentów z mniejszą oczekiwaną potrzebą terapii pomostowej. Wg autorów *Zhang 2020a* z uwagi na różnice w podejściu do stosowania terapii pomostowej, kohorty pacjentów w *ZUMA-1* i *JULIET* nie są tożsame, cechując się odmiennym stanem klinicznej zarówno na etapie rekrutacji do badań jak i w momencie infuzji, co sprawia, że porównanie wyników uzyskanych w ramach tych prób jest podatne na znaczne błędy. Rozważania zgodne z powyższymi, ujęto w publikacji *Zhang 2020b*, w której wnioskowano, iż uwzględniając negatywny wpływ na wyniki podawania terapii pomostowej przed infuzją tisa-celem, wszelkie analizy porównawcze *JULIET* i *ZUMA-1* prowadzą do błędnego wnioskowania z uwagi na znacząco różne podejście do stosowania tej terapii w ramach omawianych badań. Zdaniem autorów *Zhang 2020b*, ewentualne próby skorygowania ww. różnic, nie zmieniają wniosku, iż analiza taka pozostaje niewiarygodna z dwóch powodów: 1) Po pierwsze i najważniejsze, brak terapii pomostowej nie ma takiego samego znaczenia klinicznego w *JULIET* i *ZUMA-1*. W szczególności wszyscy pacjenci w *JULIET* mogli zostać poddani terapii pomostowej, ale niektórzy takowej nie otrzymali z powodu decyzji klinicznych podjętych po włączeniu do badania (prawdopodobnie dlatego, że uznano to za niepotrzebne lub oczekiwano, iż mogą jej nie tolerować). Z drugiej strony protokół *ZUMA-1* nie pozwalał na chemioterapię pomostową, a pacjenci decydowali się na udział w badaniu, w którym nie było to dozwolone pomimo wszelkich zmian w ich stanie klinicznym po rekrutacji; 2) Po drugie, nawet jeśli brak terapii pomostowej miałby to samo znaczenie w obu badaniach, odsetek pacjentów w *JULIET*, którzy jej nie otrzymali, był tak mały, że dostosowanie tego pojedynczego czynnika ograniczyłoby populację do 10% jej pierwotnej wielkości, wykluczając dostosowanie do innych ważnych czynników zakłócających bez możliwości ekstrapolacji wyników na szerszą grupę chorych;
- **Proces leukaferazy:** Leukaferaza przeprowadzana możliwie najszybciej (nawet przed rejestracją pacjentów do badania), kriokonserwacja komórek (*JULIET*) vs leukaferaza przeprowadzana tylko w razie dostępności produkcyjnej, świeża leukaferaza (*ZUMA-1*);
- **Kwalifikacja pacjentów do badania:** Pacjenci byli kwalifikowani do udziału w badaniu bez względu na dostępność i możliwość przygotowania produktu Kymriah (*JULIET*) vs pacjenci byli kwalifikowani w momencie kiedy istniała możliwość przygotowania produktu Yescarta (*ZUMA-1*) → w *Oluwole 2020* przyjęto, że charakterystyka pacjentów w momencie włączenia do badania była reprezentatywna dla tych, którzy otrzymali wlew. **Autorzy opracowania *Oluwole 2020* przyznają, iż niektóre cechy pacjentów mogły ulec zmianie w okresie oczekiwania na leczenie w próbie *JULIET*, potencjalnie zmniejszając wiarygodność wyjściowych parametrów jako czynników prognostycznych**. Na przykład u pacjentów z szybko postępującą chorobą może rozwinąć się zwiększona masa guza, obniżony stan sprawności lub zwiększony stan prozapalny;
- **Populacja:** r/r DLBCL/tFL, po  $\geq 2$  liniach chemioterapii, niepowodzeniu autoHSCT lub niekwalifikujący do autoHSCT, ECOG (0/1): 56% / 44%,

wcześniejszy auto-SCT: 49%, nawrót  $\leq 12$  miesięcy od po auto-SCT: 34%, 49% pts przeżyło wcześniej  $< 3$  linie leczenia (*JULIET*) vs oporne postaci DLBCL, tFL, PMBCL, nawrót choroby po allo-HSCT u  $\sim 20\%$  pacjentów, ECOG (0/1): 42% / 58%, wcześniejszy auto-SCT: 25%, nawrót  $\leq 12$  miesięcy od po auto-SCT: 34%, 31% pts przeszło uprzednio  $< 3$  linie leczenia (*ZUMA-1*)  $\rightarrow$  % pacjentów z typami chłoniaków dostosowywano w MAIC wg *Oluwole 2020* jedynie w podziale na DLBCL lub non-DLBCL, a jak wskazano w próbie *ZUMA-1* pacjenci z PMBCL (których nie było w badaniu *JULIET*) mają wysoki wskaźnik odpowiedzi i potencjalnie pozwalają faworyzować axi-cel;

- **Definicja nawrotu choroby jako cechy wyjściowej:** Do badania kwalifikowano pacjentów z nawrotem choroby, definiowanym jako progresja w dowolnym momencie po ostatniej linii leczenia (*JULIET*) vs wszyscy pacjenci byli uznani za opornych, albo mieli najlepszą odpowiedź SD na ostatnią linię terapii, albo mieli nawrót w ciągu 12 miesięcy od skonsolidowanego ASCT (*ZUMA-1*)  $\rightarrow$  brak możliwości dostosowania w analizie MAIC wg *Oluwole 2020*;
- **Przeszczep po infuzji:** Żaden z pacjentów nie został zakwalifikowany do przeszczepu w czasie utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (*JULIET*) vs 2 pacjentów otrzymało przeszczep (*ZUMA-1*)  $\rightarrow$  nierozpatrywane w *Oluwole 2020*;
- **Ponowne leczenie CAR-T:** Żadnemu pacjentowi nie podano ponownie Kymriah (*JULIET*) vs część pacjentów otrzymała drugą infuzję Yescarta (9%) (*ZUMA-1*)  $\rightarrow$  nie uwzględniono w *Oluwole 2020*;
- **CRS – ocena stopnia nasilenia:** University of Pennsylvania (UPenn) grading system (*JULIET*) vs Lee grading system (*ZUMA-1*);
- **Ocena odpowiedzi na leczenie:** Zgodnie z kryteriami Lugano (*JULIET*) vs zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami International Working Group (*ZUMA-1*).

Abstrahując od braku zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o próby *JULIET* i *ZUMA-1*, posiłkując się w ramach AWA opracowaniem *Oluwole 2020*, zasadne zdaniem Wnioskodawcy jest wskazanie **statystycznie istotnych różnic uzyskanych przy użyciu MAIC nie tylko na korzyść Yescarta ale również Kymriah**, a taką różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano w przypadku punktu końcowego CRS 1-2 stopnia.

Wg *Zhang 2020a*, mimo iż metoda MAIC zastosowana przez autorów publikacji *Oluwole 2020* skorygowała niektóre różnice między badaniami w charakterystyce pacjentów, nie uwzględniono szeregu fundamentalnych różnic między analizowanymi próbami, co utrudnia interpretację wyników omawianego porównania pośredniego.

Porównania pośrednie przeprowadzone przy użyciu metody MAIC mogą dostarczyć cennych dowodów dla decydentów w przypadku braku randomizowanych badań *head-to-head*. Jednak aby taką analizę uznać za wiarygodną, wymagane jest podobieństwo zarówno w projektach zestawianych badań jak i kluczowych kryteriów kwalifikacyjnych, co podkreślają aktualne wytyczne [EMA, *ICH E10 Choice of control group in clinical trials*.(CPMP/ICH/364/96), 2020; NICE DSU technical support document 18: *Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE*, 2020].

Wnioski wyciągnięte z analizy pośredniej między badaniami o znacznych różnicach metodologicznych, takie jak *ZUMA-1* i *JULIET*, należy interpretować z najwyższą ostrożnością lub należy ich unikać, aby zapobiec uproszczonemu wnioskowaniu lub wprowadzaniu w błąd na etapie podejmowania decyzji o wyborze optymalnego sposobu leczenia dla omawianej populacji pacjentów [*Zhang 2020a*].

Reasumując, porównanie obu produktów (Kymriah i Yescarta) jest zatem bardzo utrudnione (a zdaniem autorów publikacji *Zhang 2020a* - niewykonalne) z kilku powodów, takich jak konstrukcja badań, kryteria kwalifikowalności i heterogeniczność kliniczna populacji włączonych pacjentów, natomiast interpretacja uzyskanych wyników oraz wnioskowanie obciążone jest znacznym ryzykiem błędu.

Rozdział 5.2.2, str. 64 oraz Rozdział 5.3.4, str. 72 oraz Rozdział 12, str. 96-97, Tabela 52

#### Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:

”  
• *Cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji*  
Ze względu na nieprawidłowe oszacowanie ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w analizie wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie. Przyjmując za wnioskodawcą, że nie ma istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy wykorzystywanymi terapiami ratunkowymi III i kolejnych linii leczenia cenę wynikającą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji należy oszacować względem terapii tańszej tj. R-IVE. Do oszacowań przyjęto przedstawione w punkcie wyżej założenia oraz przyjęto stosowanie w ramach chemioterapii ratunkowej wyłącznie schematu R-IVE. Oszacowana przy powyższych założeniach urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania leku Kymriah nie jest wyższy niż koszt stosowania schematu R-IVE wyniosła [REDACTED]

#### Uwagi do komentarza:

Wnioskodawca zgodnie z dotychczasową praktyką zarówno Ministra Zdrowia, jak i Agencji AOTMiT w modelu CUA zaprezentował:

1. Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (Kymriah) wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość (QALY)
2. Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (chemioterapia), wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość (QALY).
3. Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Kymriah), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1., nie jest wyższy od współczynnika, o którym mowa w punkcie 2.

Warto zauważyć, iż nie tylko w chorobach rzadkich powyższe podejście do liczenia ceny wynikająca z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji wnioskowanych produktów było dotychczas akceptowalne przez Agencję.

**W ramach zlecenia 194/2019 dla produktu Blincyto (blinatumomab) stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną u dzieci (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6262-194-2019-zlc>) zaprezentowano identyczne podejście w zakresie art. 13 ust. 3 i liczenia wskazywanej ceny zbytu netto dla wnioskowanego leku:**

1. Patrz rozdział 2.6.5 str. 57-61 w analizie ekonomicznej do zlecenia 194/2019 ([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/194/AW/194\\_aw\\_ot.4331.50.2019\\_blincyto\\_ae.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AW/194_aw_ot.4331.50.2019_blincyto_ae.pdf))
2. Patrz strony 3-15 w uzupełnieniach do zlecenia 194/2019 ([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/194/AW/194\\_aw\\_ot.4331.50.2019\\_blincyto\\_uzup.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AW/194_aw_ot.4331.50.2019_blincyto_uzup.pdf))

Wskazane powyżej podejście do liczenia ceny wynikającej z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji zostało w pełni zaakceptowane przez Agencję – patrz rozdział 12 (str. 61) w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 194/2019

([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/194/AWA/194\\_awa\\_4331.50.2019\\_blincyto\\_blinatumomab\\_all\\_dzieci\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AWA/194_awa_4331.50.2019_blincyto_blinatumomab_all_dzieci_bip.pdf))

[REDACTED] (patrz dostarczony model CUA; plik MS Excel) [REDACTED]

	<p>[REDACTED]</p>
<p><b>Rozdział 5.3.2, str. 69</b></p>	<p><b>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</b>  <i>„Wnioskodawca w powyższych punktach wskazuje na zły dobór danych wykorzystanych w modelu ekonomicznym w zakresie skuteczności komparatora oraz wartości użyteczności. Jest to zastanawiające biorąc pod uwagę fakt, że [REDACTED]. Tym samym wnioskodawca miał możliwość wprowadzenia zmian, które w jego ocenie lepiej oddawałyby obecną sytuację pacjentów z populacji docelowej, jeśli dysponuje dowodami z tego zakresu. Ponadto warto nadmienić, że wszelkie niepewności związane z danymi wejściowymi mogą być testowane w ramach analizy wrażliwości. Testowane przez wnioskodawcę zmiany wartości HR dla parametrów skuteczności oraz zmiany wielkości użyteczności nie wpłynęły na zmianę wnioskowania z analizy. W ocenie Agencji wszelkie wątpliwości co do wartości przyjętych w modelu należałoby przetestować w analizie wrażliwości.</i></p> <p><i>Dodatkowo, nie wiadomo z czego miałyby wynikać nieadekwatność wyników badania CORAL względem wyników obserwowanych w praktyce klinicznej – z różnic pomiędzy skutecznością eksperymentalną a praktyczną, co równie dobrze jak komparatora może dotyczyć interwencji ocenianej, czy np. braku reprezentatywności populacji ([REDACTED]) czy interwencji stosowanej w badaniu CORAL do polskiej praktyki klinicznej. Wnioskodawca nie przedstawił dyskusji w tym zakresie, ale wskazuje to na brak dobrej jakości materiałów pozwalających na wiarygodne porównanie interwencji i komparatora i oszacowanie osiągniętej wartości dodanej, nie wydaje się natomiast uprawnione wyciąganie wniosków, że „użycie realnych efektów terapii z użyciem schematu ratunkowych z badania CORAL doprowadziłoby do znaczącej poprawy wyników analizy (tj. współczynnik ICUR w granicach progu opłacalności)”, ponieważ dla interwencji wnioskodawca również nie używa „realnych efektów terapii”.”</i></p> <p><b>Uwagi do komentarza:</b></p> <p>Wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej (zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej) <b>potwierdzają wysoką skuteczność tisagenlecleucelu w obrębie parametrów przeżycia i odpowiedzi na leczenie, a profil bezpieczeństwa był zbliżony lub lepszy względem analogicznego uzyskiwanego w ramach prób klinicznych.</b></p> <p>Uwzględniając zgodnie z sugestią Agencji wyniki badań RWD dla interwencji oraz wykazany w analizie klinicznej pozytywny wpływ rozważanego leczenia na jakość życia pacjentów w sposób istotny poprawia wartość współczynnika ICUR. Dodatkowe rozważenie subpopulacji chorych z IPI&gt;2 <b>umożliwia uzyskanie wyników w granicach progu opłacalności.</b></p> <p>[REDACTED]</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

<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.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<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.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

<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.

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

<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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

--	--

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