

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.53.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. 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 Konflikту 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 Konflikту 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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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 Bojków, Novartis Poland Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Yescarta (axicabtagene ciloleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”

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.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- 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 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.

Pełnienie funkcji Dyrektora ds. Refundacji i Polityki Cenowej Dywizji Onkologia, Novartis Poland Sp.

z.o.o.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ 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				
Str. 28/101 Tabela 11 Str. 47/101	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <table border="1" data-bbox="331 472 1385 613"> <tr> <td data-bbox="331 472 496 613">Komparatory</td> <td data-bbox="496 472 815 613"> Terapia standardowa (SoC) obejmująca chemioterapię i immunochemioterapię standardowo stosowaną w terapii DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL; Tisagenlecleucel (TIS); Piksantron (PIX)* </td> <td data-bbox="815 472 1059 613"></td> <td data-bbox="1059 472 1385 613">Brak uwag.</td> </tr> </table> <p>„Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MAIC dla AXI-CEL i TIS zostało przeprowadzone dla punktów końcowych w postaci przeżycia całkowitego (OS), oraz odpowiedzi na leczenie (CR i ORR). Metoda MAIC pozwala na porównanie populacji, dla której dostępne są dane z poziomu pacjenta, w stosunku do populacji porównawczej, dla której dostępne są tylko dane zbiorcze i polega na porównaniu badań jednoramiennych poprzez wyrównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników.”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Na wstępie należy podkreślić, że tisagenlecleucel nie spełnia podstawowego kryterium doboru komparatora na potrzeby przeprowadzenia analizy porównawczej z aksykabtagen cyloleucel ze względu na to, że nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Ponadto nie stanowi obecnej praktyki klinicznej, co dyskredytuje go jako interwencję, z którą porównanie z produktem leczniczym Yescarta byłoby zasadne w ocenianej populacji pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL.</p> <p>Porównanie axi-celu z tisa-celem obarczone jest niepewnością z uwagi na znaczące różnice w badaniach JULIET i ZUMA-1.</p> <p>Problem ten dostrzeżono zarówno w publikacji <i>Oluwole 2020</i>, cytowanej w AWA oraz m.in. publikacjach <i>Zhang 2020a</i> (Letter to the Editor Regarding “Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma”, <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i>) oraz <i>Zhang 2020b</i>. Wydaje się uzasadnionym, aby w Analizie Weryfikacyjnej Agencji, przedstawiając porównanie Yescarta vs. Kymriah uwzględniono znaczne ograniczenia takiego porównania, które szeroko opisano w publikacjach <i>Zhang 2020a</i> oraz <i>Zhang 2020b</i>.</p> <p><u>Podstawowe różnice pomiędzy badaniami JULIET (Kymriah) vs ZUMA-1 (Yescarta):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponowne leczenie CAR-T: Żadnemu pacjentowi nie podano ponownie Kymriah (JULIET) vs część pacjentów otrzymała drugą infuzję Yescarta (9%) (ZUMA-1) → nie uwzględniono w <i>Oluwole 2020</i>; • Biologiczne różnice pomiędzy użytymi CAR-T – odmienny profil kliniczny: 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; • Schemat kondycjonowania: U 74% pts fludarabina (25 mg/m²) i cyklofosfamid (250 mg/m² w dniach – 5, – 4 i – 3), u 19% pts bendamustyna (90 mg/m² w dniach – 4 i – 3); 7% pts bez zastosowania schematu kondycjonowania (JULIET) vs fludarabina (30 mg/m²) i cyklofosfamid (500 mg/m² 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 	Komparatory	Terapia standardowa (SoC) obejmująca chemioterapię i immunochemioterapię standardowo stosowaną w terapii DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL; Tisagenlecleucel (TIS); Piksantron (PIX)*		Brak uwag.
Komparatory	Terapia standardowa (SoC) obejmująca chemioterapię i immunochemioterapię standardowo stosowaną w terapii DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL; Tisagenlecleucel (TIS); Piksantron (PIX)*		Brak uwag.		

chemioterapii limfodeplecyjnej może wiązać się z uzyskanymi efektami zdrowotnymi. Analiza *post hoc* badania *JULIET* (Andreadis 2019) wykazała, że pacjenci, którzy otrzymali schemat 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 ≥ 2 liniach chemioterapii, niepowodzeniu autoHSCT lub niekwalifikujący do autoHSCT, ECOG (0/1): 56% / 44%, wcześniejszy auto-

	<p>SCT: 49%, nawrót ≤ 12 miesięcy od po auto-SCT: 34%, 49% pts przebyło wcześniej < 3 linii leczenia (<i>JULIET</i>) 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 ≤ 12 miesięcy od po auto-SCT: 34%, 31% pts przeszło uprzednio < 3 linii leczenia (<i>ZUMA-1</i>) \rightarrow % pacjentów z typami chłoniaków dostosowywano w MAIC wg <i>Oluwole 2020</i> jedynie w podziale na DLBCL lub non-DLBCL, a jak wskazano w próbie <i>ZUMA-1</i> pacjenci z PMBCL (których nie było w badaniu <i>JULIET</i>) mają wysoki wskaźnik odpowiedzi i potencjalnie pozwalają faworyzować axi-cel;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definicja nawrotu choroby jako cechy wyjściowej: Do badania kwalifikowano pacjentów z nawrotem choroby, definiowanym jako progresja w dowolnym momencie po ostatniej linii leczenia (<i>JULIET</i>) 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 (<i>ZUMA-1</i>) \rightarrow <u>brak możliwości dostosowania w analizie MAIC wg <i>Oluwole 2020</i></u>; • Przeszczep po infuzji: Żaden z pacjentów nie został zakwalifikowany do przeszczepu w czasie utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (<i>JULIET</i>) vs 2 pacjentów otrzymało przeszczep (<i>ZUMA-1</i>) \rightarrow <u>nierozpatrywane w <i>Oluwole 2020</i></u>; • Ponowne leczenie CAR-T: Żadnemu pacjentowi nie podano ponownie Kymriah (<i>JULIET</i>) vs część pacjentów otrzymała drugą infuzję Yescarta (9%) (<i>ZUMA-1</i>) \rightarrow nie uwzględniono w <i>Oluwole 2020</i>; • CRS – ocena stopnia nasilenia: University of Pennsylvania (UPenn) grading system (<i>JULIET</i>) vs Lee grading system (<i>ZUMA-1</i>); • Ocena odpowiedzi na leczenie: Zgodnie z kryteriami Lugano (<i>JULIET</i>) vs zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami International Working Group (<i>ZUMA-1</i>). <p>Wg <i>Zhang 2020a</i>, mimo iż metoda MAIC zastosowana przez autorów publikacji <i>Oluwole 2020</i> skorygowała niektóre różnice między badaniami w charakterystyce pacjentów, nie uwzględniono szeregu fundamentalnych różnic między analizowanymi próbami, co utrudnia interpretację wyników omawianego porównania pośredniego.</p> <p>Porównania pośrednie przeprowadzone przy użyciu metody MAIC mogą dostarczyć cennych dowodów dla decydentów w przypadku braku randomizowanych badań <i>head-to-head</i>. 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, <i>ICH E10 Choice of control group in clinical trials</i>.(CPMP/ICH/364/96), 2020; NICE DSU technical support document 18: <i>Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE</i>, 2020].</p> <p>Wnioski wyciągnięte z analizy pośredniej między badaniami o znacznych różnicach metodologicznych, takie jak <i>ZUMA-1</i> i <i>JULIET</i>, 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 [<i>Zhang 2020a</i>].</p> <p>Reasumując, porównanie obu produktów (Kymriah i Yescarta) jest zatem bardzo utrudnione (a zdaniem autorów publikacji <i>Zhang 2020a</i> - niewykonalne) ze względu na konstrukcję badań, kryteria kwalifikowalności i heterogeniczność kliniczną populacji włączonych pacjentów, natomiast interpretacja uzyskanych wyników oraz wnioskowanie obciążone jest znacznym ryzykiem błędu.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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.)

--	--

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