

Odpowiedzi na niezgodności z wymaganiami minimalnymi

Fasenra[®] (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.

[REDACTED]

16 marca 2021 r.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych [REDACTED]
[REDACTED]

Poniżej zamieszczono odpowiedzi na pismo nr OT.4231.2.2021.MPK.3 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 lutego 2021 roku w sprawie **niezgodności** analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- **Fasenra (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, GTIN: 05000456059213;**
- **Fasenra, (benralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 30 mg/ml, 1 amp. strzyk. 1 ml, GTIN: 05000456031516,**

w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82)” 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 z późn. zm.).

1) *W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono informacji z poniżej cytowanych wytycznych klinicznych:*

- *z 2021 roku.: García G., Bergna M., Vásquez J. C., et al. Severe asthma: adding new evidence – Latin American Thoracic Society. ERJ Open Res 2021; 7: 00318-2020, DOI: 10.1183/23120541.00318-2020;*
- *z 2020 r.: Nakamura Y., Tamaoki J., Nagase H. Japanese guidelines for adult asthma 2020, Allergology International, 69 (2020) 519e548;*
- *z 2018 r.: Oppenheimer J. J., Borish L. (2018) Update: Asthma Yardstick: Practical recommendations for a sustained step-up in asthma therapy for poorly controlled asthma. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, doi:10.1016/j.anai.2018.08.018.*

ODP:

Zgodnie ze wskazaniem Agencji, poniżej zamieszczono uzupełnienie dotyczące powyższych dokumentów.

W wytycznych *The Japanese Society of Allergology (Nakamura 2020)* wskazano, iż w leczeniu chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej można stosować leczenie biologiczne anty-IL5 (benralizumabu, mepolizumabu), anty-IgE (omalizumabu) oraz anty-IL4 (dupilumabu). Benrolizumab zalecany jest w terapii chorych z eozynofilią krwi obwodowej $\geq 150\text{-}300$ kom./ μl lub poziomem eozynofilii $> 3\%$ w indukowanej płwocinie niezależnie od atopii. Według danych literaturowych zastosowanie benralizumabu wiązało się ze zmniejszeniem częstości zaostrzeń, poprawą parametrów oddechowych i jakości życia chorych oraz zmniejszeniem zużycia GKS. Odnosząc się do zastosowania benralizumabu autorzy podkreślali również odmienną mechanizm reakcji tego leku w porównaniu z mepolizumabem.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Podobnie członkowie towarzystwa naukowego *Latin American Thoracic Society* (García 2020) w swoich zaleceniach zwracają uwagę, że w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej właściwe jest stosowanie leczenia biologicznego: anty-IL5 (benralizumabu, mepolizumabu, reslizumabu), anty-IL4 (dupilumabu), anty-IL13 (lebrikizumabu) oraz anty-IgE (omalizumabu). Zastosowanie benralizumabu rekomendowane jest w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych z eozynofilią krwi obwodowej ≥ 300 kom./ μl (LoE: 1+-; GoR: A; rekomendacja: silna). Autorzy wytycznych przytaczają dane literaturowe wskazujące na szereg korzyści wynikających z zastosowania benralizumabu, w tym zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń i poprawę jakości życia chorych. Jednocześnie dane pochodzące z opublikowanych metaanaliz przytoczonych przez autorów wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa benralizumabu w porównaniu z innymi lekami anty-IL5.

W publikacji *Oppenheimer 2018* autorzy zaprezentowali aktualizację pracy *Chippis 2017*, dotyczącej opcji terapeutycznych dostępnych dla chorych ze słabo kontrolowaną postacią astmy. Jak wskazano we wstępie, w oryginalnym dokumencie jako dostępne leczenie biologiczne wymieniono terapie anty-IL5 (mepolizumab i reslizumab) i anty-IgE (omalizumab). W chwili powstawania artykułu dodatkowo dla wspomnianej grupy chorych dostępne stały się kolejny lek anty-IL5 – benralizumabu oraz leki anty-IL4 (dupilumab) i (tezepelumab). Autorzy podkreślają, że w porównaniu z innymi lekami anty-IL5 benralizumab jest zdolny do wiązania się z receptorem IL-5 na powierzchni eozynofili i bazofili oraz indukcji apoptozy tych komórek na drodze cytotoksycznej reakcji mediowanej przeciwciałami. Wskazywano również na wysoką skuteczność tego leku w zakresie redukcji częstości zaostrzeń, zwłaszcza u chorych z wyższym wyjściowym poziomem eozynofilii.

W poniższej tabeli zaprezentowano zalecenia wydane przez towarzystwa: *The Japanese Society of Allergology*, *Latin American Thoracic Society* oraz zamieszczone w publikacji *Oppenheimer 2018* dotyczące praktyki klinicznej właściwej dla leczenia biologicznego chorych z ciężką postacią astmy eozynofilowej.

Towarzystwo (publikacja)	Rok	Rekomendacja
<i>The Japanese Society of Allergology</i> (Nakamura 2020)	2020	<p>OMALIZUMAB – rekomendowany w leczeniu pacjentów z ciężką astmą: a) u których nie uzyskano kontroli choroby pomimo zastosowania wziewnych GKS w wysokich dawkach w połączeniu z więcej niż jednym innym lekiem, b) u osób uczulonych na przetrwałe alergeny wziewne np. kurz domowy, c) u chorych z astmą alergiczną, IgE 30-1500 IU/ml.</p> <p>MEPOLIZUMAB – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej (z eozynofilią krwi obwodowej ≥ 150-300 kom./μl lub poziomem eozynofilii $> 3\%$ w indukowanej płwocinie niezależnie od atopii), u chorych z zaostrzeniami choroby występującymi pomimo zastosowania wziewnych GKS w wysokich dawkach w połączeniu z więcej niż jednym innym lekiem.</p> <p>BENRALIZUMAB – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej (z eozynofilią krwi obwodowej ≥ 150-300 kom./μl lub poziomem eozynofilii $> 3\%$ w indukowanej płwocinie niezależnie od atopii).</p> <p>DUPILUMAB – wskazany jako opcja terapeutyczna w leczeniu chorych wymagających podania systemowych GKS lub innych leków stosowanych w skojarzeniu z wziewnymi GKS w średniej lub wysokiej dawce i innymi lekami.</p>
<i>Latin American Thoracic Society</i> (García 2020)	2020	<p>OMALIZUMAB – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy alergiczej u dzieci i dorosłych (> 30 IU). [LoE: dzieci – 1+, dorośli – 1-; GoR: dzieci i dorośli – A; rekomendacja: dzieci i dorośli – silna].</p>

Towarzystwo (publikacja)	Rok	Rekomendacja
		MEPOLIZUMAB – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych (z eozynofilią krwi obwodowej ≥ 150 kom./ μ l). Nie zaleca się stosowania u dzieci. [LoE: dorośli – 1+, dzieci – 1-; GoR: dorośli – A, dzieci – B; rekomendacja: dorośli – silna, dzieci – warunkowa].
		BENRALIZUMAB – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych (z eozynofilią krwi obwodowej ≥ 300 kom./ μ l). Nie zaleca się stosowania u dzieci. [LoE: dorośli – 1+, dzieci – 1-; GoR: dorośli – A; rekomendacja: dorośli – silna, dzieci – warunkowa].
		RESLIZUMAB – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy eozynofilowej u dorosłych (z eozynofilią krwi obwodowej ≥ 400 kom./ μ l). Nie zaleca się stosowania u dzieci. [LoE: dorośli – 1+, dzieci – 1-; GoR: dorośli – A, dzieci – B; rekomendacja: dorośli – silna, dzieci – warunkowa].
		DUPILUMAB – rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci astmy alergicznej i ciężkiej postaci niekontrolowanej astmy eozynofilowej oraz u chorych z ciężką postacią astmy GKS zależnej u osób dorosłych. [LoE: dorośli – 1+; GoR: dorośli – A; rekomendacja: dorośli – silna].
		LEBRIKIZUMAB, TRALOKINUMAB – nie rekomendowane w leczeniu ciężkiej postaci astmy. [LoE: dorośli – 1+; GoR: dorośli – A; rekomendacja: dorośli – silna].

W wytycznych stosowano klasyfikację siły rekomendacji i poziomu dowodów SIGN:

Poziom dowodów (LoE)		Siła rekomendacji (GoR)
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z niskim ryzykiem RoB	A Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT o poziomie dowodów 1++ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.
1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem RoB	B Zbiór dowodów składających się z badań sklasyfikowanych jako 2++ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem RoB	C Zbiór dowodów składających się z badań sklasyfikowanych jako 2+ bezpośrednio mających zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 2++
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu i wysokim	D Dowody sklasyfikowane jako 3 lub 4 lub wyniki ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 2+

Towarzystwo (publikacja)	Rok	Rekomendacja
		prawdopodobieństwem związku przyczynowego
	2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem związku przyczynowego
	2-	Badania kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem błędu i istotnym ryzykiem braku związku przyczynowego
	3	Badania nieanalityczne np. opisy przypadków
	4	Opinie ekspertów
		GoR – siła rekomendacji (z ang. <i>grade of recommendation</i>); LoE – poziom dowodów naukowych (z ang. <i>level of evidence</i>).
Oppenheimer 2018	2018	W artykule wskazano na możliwość zastosowania u chorych z ciężką postacią astmy następujących leków biologicznych: BENRALIZUMABU, DUPILUMABU i TEZEPELUMABU . Autorzy przytaczają również, iż we wcześniejszej pracy (Chippis 2017) wskazywano na możliwość zastosowania u tych chorych innych leków biologicznych – OMALIZUMABU, MEPOLIZUMABU i RESLIZUMABU .

Chippis 2017

Chippis B., Corren J., Israel E., Katial R., Lang D.M., Panettieri Jr. R.A., Peters S.P., Farrar J.R. Asthma Yardstick: Practical recommendations for a sustained step-up in asthma therapy for poorly controlled asthma. *Ann All Asthma Immunol* 2017; 118(2): 133-142.

2) *Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono badania dotyczące skuteczności praktycznej spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:*

- *Park H. S., Lee S. H., Werkstrom V., Wu Y., Zangrilli J., Gopalan G. (2018) Benralizumab reduces exacerbations and improves lung function in patients from republic of Korea with severe,*

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

uncontrolled asthma: subgroup analysis of the SIROCCO Trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.043>.

ODP:

Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ prezentuje wyniki analizy w podgrupie pacjentów z Korei z badania SIROCCO. W raporcie nie prezentowano analiz w podgrupach wyróżnionych na podstawie pochodzenia etnicznego pacjentów. Wyniki zaprezentowane w doniesieniu nie zmieniają wnioskowania z analiz.

- *Nair P., Wenzel S.E., Rabe K. F., Bourdin A., Lugogo N., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnambal S., Goldman M. (2017) Benralizumab significantly reduced oral corticosteroid dosages and asthma exacerbation rates for patients with severe, uncontrolled asthma: results of the zonda phase III trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020; 201:A4678.*

ODP:

Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ nie wnosi żadnych dodatkowych danych. W raporcie włączono publikację pełnotekstową *Nair 2017* prezentującą wyniki badania ZONDA, w której znalazły się wyniki przedstawione w owym doniesieniu konferencyjnym.

Wyniki rocznej częstości zaostrzeń astmy w grupach BEN i PBO prezentowane w doniesieniu konferencyjnym różnią na setnych miejscach po przecinku, jednak wynik częstości względnej między grupami jest identyczny jak w publikacji pełnotekstowej:

Badanie	Źródło danych	BEN Q8W + SoC		PBO + SoC		Częstość względna (95% CI), p
		N	częstość (95% CI)	N	częstość (95% CI)	
ZONDA	publikacja <i>Nair 2017</i>	73	0,54 (0,34; 0,88)	75	1,83 (1,33; 2,50)	0,30 (0,17; 0,53), p < 0,001
	doniesienie konferencyjne <i>Nair 2017</i>	73	0,54 (0,33; 0,87)	75	1,80 (1,32; 2,46)	0,30 (0,17; 0,53), p < 0,001

W publikacji *Nair 2017* dane dotyczące zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w postaci median % wraz z zakresem, natomiast w doniesieniu konferencyjnym podano mediany i przedziały ufności:

Badanie	Źródło danych	BEN Q8W + SoC		PBO + SoC		BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC, p
		N	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	N	Mediana % zmniejszenia od wartości wyjściowej (zakres)	
ZONDA	publikacja <i>Nair 2017</i>	73	75,0% (zakres: -50,0%-100,0%)	75	25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)	p < 0,001

doniesienie konferencyjne <i>Nair 2017</i>	73	75,0% (95% CI: 20,8%; 50,0%)	75	25,0% (zakres: -150,0%-100,0%)	p < 0,001
---	----	------------------------------------	----	--------------------------------------	-----------

- *Bleecker E., FitzGerald J. M., Chanez P., Papi A., Weinstein S., Barker P. (2016) Benralizumab provides significant improvements for patients with severe, uncontrolled asthma: SIROCCO Phase III results. European Respiratory Journal, DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA4832.*

ODP:

Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ nie wnosi żadnych dodatkowych danych. W raporcie włączono publikację pełnotekstową *Bleecker 2016* prezentującą wyniki badania *SIROCCO*, w której znalazły się wyniki przedstawione w owym doniesieniu konferencyjnym.

- *FitzGerald J. M., Bleecker E., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M., Ferguson G., Busse W., Barker P., Sproule S., and et al. (2016) Benralizumab reduces exacerbations in severe, uncontrolled asthma: results of the phase III CALIMA trial. European Respiratory Journal, DOI: 10.1183/13993,003.congress-2016.OA1969. –*

ODP:

Doniesienie konferencyjne nie zostało włączone do raportu, ponieważ nie wnosi żadnych dodatkowych danych. W raporcie włączono publikację pełnotekstową *FitzGerald 2016* prezentującą wyniki badania *CALIMA*, w której znalazły się wyniki przedstawione w owym doniesieniu konferencyjnym.

Do niniejszej analizy włączano badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. W powyższych doniesieniach konferencyjnych (zidentyfikowanych przez Agencję) nie prezentowano dodatkowych danych, które nie byłyby przedstawione w raporcie.

<i>Nair (ZONDA)</i>	2017	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med 2017; 376(25):2448-2458
<i>Bleecker 2016 (SIROCCO)</i>		Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2115-2127
<i>FitzGerald (CALIMA)</i>	2016	FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10056):2128-2141

- 3) *Analiza ekonomiczna, w ramach analizy wrażliwości, nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach analizy wrażliwości nie przetestowano wariantu, w którym uwzględniono by różnicę kosztów leczenia AEs po terapii BEN. W AKL wnioskodawcy wykazano, iż w docelowej populacji występowały IS częściej AE: bóle głowy i gorączka.*

ODP:

W badaniu ANDHI (Harrison 2020) rzeczywiście istotnie częściej występowały bóle głowy (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 37 [8,7%] vs 7 [3,1%]) oraz gorączka (BEN Q8W + SoC vs PBO + SoC: 26 [6,1%] vs 5 [2,2%]), jednakże mowa tu o każdym stopniu nasilenia tych zdarzeń niepożądanych. Zatem najprawdopodobniej w większości przypadków wystąpienia tych zdarzeń nie było konieczne leczenie generujące istotne zużycie zasobów systemu ochrony zdrowia. Dodatkowo, zazwyczaj koszty leczenia tego rodzaju zdarzeń są ograniczone. W związku z tym uznano, że wpływ doliczenia kosztów związanych z leczeniem bólu głowy i gorączki na wynik analizy podstawowej byłby niezauważalny – zwłaszcza na tle wysokich kosztów leczenia biologicznego - w związku z czym odstąpiono od jego uwzględnienia nawet w analizie wrażliwości. Tym bardziej, że autorzy modelu centralnego, poddanego adaptacji do warunków polskich, również pominęli tę kategorię kosztów, przypuszczalnie z tych samych przyczyn.

Harrison 2020 Harrison T W, Chanez P, Menzella F, Canonica G W, Louis R, Cosio B G, Lugogo N L, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J G. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2020

- 4) *Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia);*

ODP:

Produkt Fasnera znajduje się obecnie w odrębnej grupie limitowej „1199.0, Benralizumab” (MZ 18/02/2021), zgodnie z praktyką Ministerstwa Zdrowia wg której każda oryginalna substancja czynna posiada własną grupę limitową. Ponieważ wnioskowane wskazanie dotyczy produktu już umieszczonego na liście refundacyjnej i polega jedynie na rozszerzeniu istniejącego wskazania refundacyjnego, żadne zmiany dotyczące grupy limitowej nie będą konieczne. Gdyby jednak ponownie rozważyć kwalifikację produktu Fasnera do grupy limitowej, to na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) nie kwalifikuje się on do żadnej z innych istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 18/02/2021), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku), natomiast spełnia powyższe kryteria w odniesieniu do grupy 1199.0.

Fasnera® (benralizumab)

w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych

Ustawa 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

- 5) *Analizy, o których mowa w ustawie o refundacji nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia) oraz wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). W szczególności, nie przedstawiono danych bibliograficznych „materiałów niepublikowanych HTA Consulting 2020”.*

ODP:

Powyższe źródło jest dokumentem niepublikowanym i zostanie udostępnione Agencji celem weryfikacji.

Odnośnie prośby o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach – **wszystkie źródła niepublikowane zostaną udostępnione Agencji celem weryfikacji.**