

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.3.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Rozlytrek (entrektyrib) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

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:

Krzysztof Adamcewicz

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Rozlytrek (entrektyrib) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2021 r., poz. 523)

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 2021, poz. 97 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 2021, poz. 97 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- 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 2021 r., poz. 97 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 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.

.....

.....

.....

.....

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
Uwaga w kilku miejscach, np.: Tabela 15, Rozdział 4.1.2	<p>Uwaga: W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania niezgodne z kryteriami, w których dawkowanie entrektynibu było inne niż 600 mg: badanie ALKA-372-001 i STARTRK-1 (szczegółowa charakterystyka badań rozdz. 4.1.3.1. niniejszej AWA).</p> <p>Odpowiedź: W badaniach STARTRK-1 i ALKA-372-001 możliwe było stosowanie innych dawek leku, jednakże do zbiorczej analizy badań koszykowych włączono chorych stosujących entrektynib w dawce doustnej 600 mg na dobę. Zbiorcza analiza badań koszykowych uwzględniająca 161 chorych objęła 145 chorych z badania STARTRK-2, 7 chorych z badania STARTRK-1 oraz 9 chorych z badania ALKA-372-001. Jedynie w badaniach STARTRK-1 oraz ALKA-372 001 dozwolone było stosowanie ENT w dawce innej niż 600 mg. Jak wskazują autorzy publikacji <i>Dziadziuszko 2021</i> jedynie 2 (1,2%) chorych stosowało dawkę poniżej 600 mg oraz 4 (2,5%) chorych dawkę powyżej 600 mg. „The integrated efficacy-evaluable population comprised 161 patients with a follow-up of ≥6 months: 145 were enrolled in STARTRK-2, 7 in STARTRK-1, and 9 in ALKA--372-001 [...] for six patients from the dose-escalation phase I studies, per-cycle dose intensity was below (n=2) or above (n=4) the intended 600 mg/day” [Dziadziuszko R., Krebs M.G., De Braud F. i in., <i>Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2021 Mar 1;JCO2003025, str. 2</i>]. W związku z powyższym badania ALKA-372-001 i STARTRK-1 spełniają kryteria włączenia do analizy.</p>
Rozdział 4.1.2	<p>Uwaga: Ponadto, wnioskodawca wykluczył szereg publikacji (Mazieres 2015, Landi 2019, Patil 2018, Zeng 2018, Zhang 2016, Zhang 2019, Zhu 2019, Michels 2019, Wu 2018, Liu 2019, Moro-Sibilot 2019, Landi 2020, Masuda 2019, Mehta 2020), które spełniały kryteria selekcji do przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Publikacje te opisywały wyniki badań prospektywnych oraz retrospektywnych z udziałem pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją w ROS1, którzy otrzymywali kryzotynib w ocenianej dawce.</p> <p>Odpowiedź: <u>Spośród wszystkich odnalezionych badaniach dla kryzotynibu jako najbardziej odpowiednie źródło porównawcze dla entrektynibu uznano badanie PROFILE 1001, ze względu na dojrzałość</u></p>

	<p><u>danych, dostępność krzywych przeżycia oraz najliczniejszą populację (najlepsze dostępne dane).</u> Pozostałe badanie charakteryzowały się licznymi ograniczeniami, w tym część była opublikowana wyłącznie jako abstrakt konferencyjny, obejmowały małą liczbę chorych; chorzy stosowali różne schematy leczenia; stwierdzono ograniczenia w raportowanych danych tj. brak krzywych przeżycia Kaplana-Meiera, niedojrzałe dane. Ponadto poszukiwano badań z jak najdłuższą krzywą przeżycia w celu uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników analizy. Bardziej dojrzałe dane wynikowe obejmujące dłuższy okres obserwacji zostały uznane za preferowane w analizie.</p> <p>Powyższe czynniki rozpatrywano w dalszych procesach selekcji publikacji tj. po zebraniu wszystkich potencjalnie istotnych badań, dlatego nie zostały zawarte w PICOS dla aktualizacji samego przeglądu jednak zostały one opisane w szczegółowych kryteriach włączenia do analizy MAIC.</p> <p>Reasumując ostatecznie do analizy włączono jedyne dostępne wyniki dla ENT z badań koszykowych (dla najliczniejszej populacji) oraz <u>wybrano najlepsze dostępne dane dla KRYZ we wnioskowanej populacji.</u> Zgodnie z zasadami EBM (ang. <i>evidence based medicine</i>) podejmowanie decyzji klinicznych powinno opierać się na najwyższej jakości dowodach [K. Prasad, <i>Fundamentals of Evidence-Based Medicine, Springer India 2013, str. 23</i>].</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2.</p>	<p>Uwaga: <i>Komentarz analityka Agencji: ORR nie był pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach: w badaniu ALKA-372-001 były to DLT i MTD, a nie ORR, OS czy PFS</i></p> <p>Odpowiedź: W zintegrowanej analizie badań koszykowych pierwszorzędowym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie, co wskazano zarówno w dokumencie <i>EMA 2020</i> jak i publikacji <i>Drilon 2020</i>. Należy zauważyć, że metodyka zbiorczej analizy została z góry zaplanowana, w tym ustalono wcześniej m.in. kryteria włączenia czy oceniane punkty końcowe. „Primary Efficacy Objectives: Determine the Objective Response Rate (ORR) of entrectinib as assessed by blinded independent central review (BICR) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.” [EMA, <i>CHMP assessment report Rozlytrek 2020, str. 105</i>].</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2.</p>	<p>Uwaga: <i>Komentarz analityka Agencji: protokole badania PROFILE 1001 podano informację, że przerzuty do mózgu stanowią kryterium wyłączenia z badania.</i></p> <p>W protokole do badania <i>PROFILE 1001</i> kryterium wykluczające brzmi: „<u>przerzuty do mózgu</u>, ucisk rdzenia kręgowego, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub choroba opon mózgowo-</p>

	<p>rdzeniowych, <u>o ile nie są odpowiednio leczone i stabilne neurologicznie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania oraz nie wymagają stosowania leków wykluczających udział w badaniu</u>". Tak zdefiniowane kryterium nie wyklucza wszystkich chorych z przerzutami do mózgu. Twórcy analizy MAIC dostarczonej przez Wnioskodawcę również wskazują na brak informacji o częstości przerzutów do OUN u chorych na początku badania <i>PROFILE 1001</i>. Tym samym nie wydaje się być poprawne założenie, że chorzy z przerzutami do OUN nie uczestniczyli w badaniu <i>PROFILE 1001</i> i testowanie scenariuszy uwzględniających różny ich udział w badaniu jest poprawne merytorycznie.</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2.</p>	<p>Uwaga: <i>Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: mała liczebność prób w poszczególnych badaniach.</i></p> <p>Odpowiedź: Tak jak wspomnieli analitycy Agencji wnioskowane wskazanie należy do chorób rzadkich. Rzadkie typy nowotworów stanowią wyzwanie zdrowotne, ponieważ tradycyjne projekty badań randomizowanych, mogą nie włączać wystarczającej liczby chorych w celu zapewnienia odpowiedniej mocy testu, a tym samym istotności statystycznej. <u>Pomimo faktu, iż wnioskowanie wskazanie należy do chorób rzadkich, w analizie zaprezentowano wyniki dla 161 chorych na podstawie zintegrowanej analizy badań koszykowych, co w świetle tej jednostki chorobowej jest populacją liczną.</u> Koszykowe jednoramienne, nierandomizowane badania kliniczne są akceptowane w praktyce onkologicznej zarówno przez klinicystów, jak i organy regulacyjne.</p>
<p>Uwaga w kilku miejscach np. Rozdział 4.1.3.2., 4.1.4.</p>	<p>Uwaga: <i>Analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 obarczona jest ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w metodologii badań (badania I oraz II fazy, dawkowanie) czy definicjach punktów końcowych; dokonanie analizy zbiorczej bez oceny heterogeniczności badań może wiązać się z błędami mającymi wpływ na wyniki. Należy mieć na uwadze, że przeprowadzona analiza zbiorcza ma charakter retrospektywny.</i></p> <p>Odpowiedź: Do analizy włączono chorych stosujących entrektynib w dawce doustnej 600 mg na dobę, którzy spełnili następujące, wcześniej ustalone kryteria: histologicznie potwierdzony, przerzutowy lub nawrotowy, ROS1-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca, stan sprawności wg skali ECOG ≤ 2, mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1, >6 miesięcy obserwacji od daty podania pierwszej dawki entrektynibu oraz brak wcześniejszej terapii inhibitorami ROS1. Wszyscy chorzy zostali poddani ocenie pod kątem obecności zmian w OUN przed rozpoczęciem badania. <u>Tym samym kryteria włączenia do zbiorczej analizy determinowały dobór chorych, dlatego nie ma konieczności przeprowadzania oceny heterogeniczności.</u> W ramach zintegrowanej analizy chorych oceniano pod kątem tych samych, wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych. Uwaga</p>

	<p>dotycząca różnic w definicjach punktów końcowych nie ma zatem uzasadnienia.</p> <p>Tak jak wspomniano powyżej wnioskowanie wskazanie jest chorobą rzadką, a zbiorcza analiza pozwoliła na zaprezentowanie wyników dla 161 chorych, co w świetle tej jednostki chorobowej jest populacją liczną.</p>
Rozdział 4.1.3.2.	<p>Uwaga: <i>W analizie zbiorczej uwzględniającej 161 pacjentów z badań jednoramiennych dla ENT (Dziadziuszko 2021) uwzględniano wyłącznie pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 6 mies., natomiast nie wyjaśniono powodu przyjęcia takiego kryterium włączenia do w/w analizy.</i></p> <p>Odpowiedź: W publikacji <i>Dziadziuszko 2021</i> zaprezentowano wyniki dla 161 chorych (okres obserwacji ≥ 6 mies.) oraz 94 chorych (okres obserwacji ≥ 12 mies.). Zgodnie z zasadą ekstrakcji jako nadrzędne źródło wyników traktowano dane obejmujące najliczniejszą populację tj. 161 chorych. <u>Zgodnie z informacją podaną w dokumencie EMA 2020 zbiór danych obejmujący 161 chorych jest uważany za bardziej istotny, ponieważ stanowi pełniejszy obraz chorych z ROS1-dodatnim NDRP.</u></p>
Rozdział 4.1.3.2.	<p>Uwaga: <i>Na podstawie informacji z analizy zbiorczej uwzględniającej 161 pacjentów z badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 nie jest możliwe ustalenie odsetka pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali leczenie inhibitorami ROS-1 (w tym kryzotynibem). Natomiast należy mieć na uwadze, że jednym z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego jest brak wcześniejszego leczenia inhibitorami ROS-1.</i></p> <p>Odpowiedź: W raporcie przedstawiono informacje dotyczące wcześniejszego stosowania terapii celowanej, w tym leczenia kryzotynibem (Rozdział 7.6.1.) w populacji uwzględniającej 161 chorych. Zgodnie z tymi danymi terapię celowaną stosowało uprzednio 8,7%, a kryzotynib 3,1%. Pozostałe terapie celowane obejmowały afatynib, gefitynib, nintedanib, erlotynib, erlotynib+onartuzumab/placebo, erlotynib+tiwantynib oraz stosowane sekwencyjnie anetumab i rawtanzyna oraz stosowane sekwencyjnie erlotynib i bewacyzumab.</p>
Uwaga w kilku miejscach, np.: str. 36, rozdział 4.2.1.1	<p>Uwaga: <i>W AKL wnioskodawcy nie wskazano, który scenariusz jest najbardziej prawdopodobny (czyli analizy podstawowej).</i></p> <p>Odpowiedź: W analizie ekonomicznej w analizie podstawowej uwzględniono scenariusz 1., tj. dane z badania klinicznego dla kryzotynibu (publikacja <i>Wu 2018</i>). Jedynym odnalezionym badaniem klinicznym, w którym stosowano KRYZ w populacji chorych z fuzją genu ROS1 i w którym przedstawiono odsetek chorych z przerzutami do OUN było badanie <i>Wu 2018</i>. W związku z powyższym uznano je za najlepsze dostępne dane. Należy w tym miejscu zauważyć, że badanie</p>

	<p><i>Wu 2018</i> przeprowadzono w populacji azjatyckiej, co też stanowi pewne ograniczenie i dlatego zdecydowano się testować ten parametr ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Pozostałe dwa scenariusze zawierają dane lub założenia, które uznano za mniej wiarygodne tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • scenariusz 2.: dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia z bazy danych US Flatiron Health. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT dane rzeczywiste (RWD – ang. <i>real world data</i>) stoją niżej w hierarchii doniesień naukowych od badań RCT. • scenariusz 3.: odsetek zgodny z uzyskanym w badaniach dla entrektylibu – scenariusz ten zakłada najwyższy odsetek chorych z przerzutami do OUN w porównaniu z pozostałymi scenariuszami. Należy przy tym zauważyć, że nie istnieją dowody na to, aby kryzotylib wykazywał aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Na wpływ entrektylibu w obrębie OUN oraz jego skuteczność w zapobieganiu przerzutom do mózgu zwrócono uwagę także w najnowszej rekomendacji finansowej wydanej przez NICE w 2020 roku. Biorąc pod uwagę, że kryzotylib wykazuje nieoptymalną penetrację do OUN, konstrukcja badania dla kryzotylibu, w której uczestniczyłoby ponad 30% chorych z przerzutami do OUN, jest mało prawdopodobna.
<p>Uwaga w kilku miejscach, np.: str. 67, rozdział 13</p>	<p><i>Uwaga: W analizie wrażliwości nie uwzględniono zakresu zmienności niepewnych parametrów, tj. wartości minimalnych i maksymalnych z 95% CI dla oszacowanych HR dla OS i PFS.</i></p> <p>Odpowiedź: Interpretacja 95% przedziału ufności mówi o tym, że prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista szacowanego parametru należy do wyznaczonego przedziału wynosi 95%. Przedział ufności można zawęzić, jednak wybór odpowiedniego współczynnika jest kompromisem pomiędzy dokładnością estymacji a ryzykiem błędu. Najczęściej stosuje się taką wartość, aby „odciąć” wartości zaburzające, tj. 5% najbardziej skrajnych wyników. Wybór tej wartości jest wynikiem konwencji, ale można rozpatrywać inne przedziały np. 90%, 80%, które charakteryzowałyby się mniejszą rozpiętością.</p> <p>W analizie ekonomicznej zakresy zmienności parametrów klinicznych, tj. dla PFS i OS były testowane w ramach analizy wrażliwości poprzez wybór alternatywnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • źródeł dla tych danych (np. testowanie krzywej PFS w ocenie badacza (IA)),

	<ul style="list-style-type: none"> • sposobów modelowania krzywych (np. testowanie innych rozkładów dla krzywych parametrycznych) • scenariuszy z analizy MAIC. <p>Testowanie skrajnych wartości 95% przedziału ufności jest niezasadne w momencie możliwości uwzględnienia wielu innych bardziej realnych wariantów danych z zakresu OS czy PFS.</p> <p>Na podstawie przedstawionej analizy wrażliwości wykazano, że parametr HR dla OS charakteryzuje się większym zakresem zmienności, co przedstawiono chociażby za pomocą testowania</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>tj. wyniki przedstawiają zakres od bardzo niskiego wskaźnika ICUR do zdominowania ENT. W tym miejscu trzeba też zaznaczyć, że analitycy Agencji wybiórczo przedstawili warianty skrajne ze wszystkich trzech scenariuszy, tj. wartość dolną ze scenariusza 1 i wartość górną ze scenariusza 3. Dodatkowo należy zauważyć, że przedstawione wyniki OS charakteryzują się szerokim przedziałem ufności ze względu na fakt, że nie była osiągnięta mediana oraz samej metody porównania pośredniego.</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

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 2021 r., poz. 523)

--	--

* 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

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

