

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.37.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Rybrevant (amiwantamab) w ramach: programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

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:

Agnieszka Krzyżanowska

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny

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 2021r., 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 2020, poz. 1398 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 2020, poz. 1398 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 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.

Pracownik firmy Janssen-Cilag Polska 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. 24	<p><u>Uwaga:</u> Ocenę wnioskowanej terapii przeprowadzono w odniesieniu do komparatora zbiorczego definiowanego jako „wybór lekarza” oraz dodatkowo w porównaniu do poszczególnych klas leków. Zbiorczy komparator analizy klinicznej obejmował immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Nie przedstawiono jednak dowodów pozwalających stwierdzić terapeutyczną równorzędność poszczególnych terapii, które uzasadniałyby słuszność przyjętego podejścia. Należałoby zatem traktować każdą z terapii jako odrębną technologię alternatywną. Zdaniem Agencji rozpatrywanie ww. leków jako jednej technologii opcjonalnej nie jest prawidłowe.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Niedrobnokomórkowy rak płuca z insercją w eksonie 20 jest chorobą rzadką. Porównanie technologii medycznych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na niewielką liczbę chorych, a tym samym trudności w przeprowadzeniu badania o wymaganej liczności próby by zapewnić odpowiednią moc testu statystycznego. Porównanie amiwantamabu z każdą terapią skutkowałoby małą liczebnością próby, a tym samym niską wiarygodnością wyników. Co więcej, analiza dostępnych wytycznych klinicznych wskazuje, że jedynie wytyczne NCCN z 2022 roku prezentują algorytm postępowania u chorych z insercją w eksonie 20 w genie kodującym EGFR. Do tego czasu nie było standardów postępowania w rozpatrywanej populacji, a chorzy otrzymywali terapie dostępne z szerokiej puli leków dostępnych w leczeniu NDRP. Co więcej, wszystkie uwzględnione terapie mają charakter terapii ratunkowych, nieukierunkowanych na wyleczenie. Podejście zaproponowane w ramach niniejszego raportu jest niestandardowe, jednak z uwagi na częstość występowania insercji w eksonie 20 w populacji i brak spójności w zakresie praktyki klinicznej w tym wskazaniu, wydaje się być ono jedynym słusznym i dającym podstawy do wiarygodnego porównania interwencji i komparatorów. Autorzy innych przeglądów, w których podjęto próbę porównania leków stosowanych w leczeniu NDRO z insercją w eksonie 20 (<i>Burnett 2021</i> i <i>Kwon 2022</i>) również rozpatrywali skuteczność terapii w kontekście klasy leków, a nie pojedynczych terapii. Argument ten dodatkowo wspiera podejście zaproponowane w ramach przedłożonych analiz.</p>
Str. 24	<p><u>Uwaga:</u> Niwolumab, atezolizumab, pembrolizumab i durwalumab nie są obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu; dostępne są wyłącznie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. Należy podkreślić, iż RDTL jest indywidualnym postępowaniem dotyczącym sfinansowania leku ze środków publicznych dla konkretnego pacjenta. W związku z tym, zdaniem Agencji</p>

	<p>immunoterapia z zastosowaniem niwolumabu, atezolizumabu, pembrolizumabu i durwalumabu nie powinna stanowić komparatora w niniejszym postępowaniu.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Tak jak zauważono, RDTL jest indywidualnym postępowaniem dotyczącym sfinansowania leku ze środków publicznych dla konkretnego pacjenta. Wskazany przez Agencję argument wydaje się być jednak spójny z podejściem dla rozpatrywanej populacji docelowej. Wnioskowana populacja jest bardzo nieliczna z uwagi na rzadkie występowanie insercji w eksonie 20 wśród chorych z NDRP, oraz mnogość możliwych mutacji u chorych z NDRP i stosowanych w zależności od zmian genetycznych leków wymusza zindywidualizowane podejście do chorego. <u>Należy również podkreślić, że ankietowani eksperci kliniczni wskazali na zastosowanie niwolumabu, atezolizumabu oraz innej immunoterapii (nieokreślonej), dlatego nie można twierdzić że leki te nie stanowią praktyki klinicznej w Polsce.</u> Biorąc pod uwagę, że wszyscy ankietowani wymienili immunoterapię jako jedną z klas stosowanych leków w analizowanej populacji, uwzględniono je jako komparatory dla amiwantambu.</p>
Str. 24	<p><u>Uwaga:</u> Ponadto, nie zachowano spójności wyboru komparatorów pomiędzy analizami HTA. Aktualnie refundowane w analizowanym wskazaniu inhibitory kinazy tyrozynowej (erlotynib, gefitynib, nintenanib) zostały uznane za technologie opcjonalne w ramach analizy problemu decyzyjnego.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Biorąc pod uwagę aktualnie stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu populacji docelowej w polskiej praktyce klinicznej, zachowano spójność wyboru komparatorów pomiędzy wszystkimi analizami. W <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> wyraźnie wskazano, iż jako komparator przyjęto „<i>terapię wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym</i>”. Takie same komparatory uwzględniono zarówno w <i>Analizie ekonomicznej</i>, jak i w <i>Analizie wpływu na budżet</i>. We wszystkich rozważanych analizach uwzględniono technologie, które są aktualnie stosowane u chorych w analizowanej populacji i mogą być realnie zastąpione przez wejście wnioskowanej technologii. Ze względu na brak wskazania inhibitorów TKI jako stosowanej praktyki klinicznej przez ekspertów, nie rozpatrywano więc opłacalności stosowania amiwantambu w porównaniu z inhibitorami TKI. W <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> zaznaczono również jasno, że wśród komparatorów uwzględniono „<i>dodatkowo inhibitory TKI i chemioterapię skojarzoną, które pojawiają się w wytycznych klinicznych w leczeniu NDRP oraz w przeglądzie systematycznym Burnett 2021...</i>”. Ich uwzględnienie w opisie APD jest jednak niejako formalnością wynikającą z uwzględnienia ich w literaturze i wytycznych, a nie w realiach polskiej praktyki klinicznej.</p>
Str. 24	<p><u>Uwaga:</u> Należy zwrócić uwagę, iż porównanie opiera się na danych obserwacyjnych, retrospektywnych, pochodzących z wielu rejestrów, w</p>

ramach których gromadzone są rzeczywiste dane kliniczne pacjentów z różnych krajów w obrębie Europy i Stanów Zjednoczonych. Taka metodyka stanowi ograniczenie analizy, gdyż w praktyce klinicznej istnieje wiele czynników zakłócających, które mogą wpływać na wyniki uzyskiwane przez pacjentów. Zatem porównanie ściśle monitorowanego, przeprowadzonego w określonych warunkach badania klinicznego z danymi pochodzącymi z rejestrów rzeczywistej praktyki klinicznej, budzi zastrzeżenia i ogranicza wiarygodność przedstawionej analizy.

Odpowiedź: Należy podkreślić, że wytyczne HTA wskazują, że w przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne [Wytyczne HTA]. Produkt leczniczy Rybrevant® został zarejestrowany w oparciu o badanie jednoramienne *CHRYSALIS*. W dokumentacji przedłożonej w ramach rejestracji leku podkreślono, ograniczony dostęp do skutecznych terapii w leczeniu NDRP z insercją w eksonie 20 w genie EGFR oraz istotną wielkość efektu klinicznego podczas leczenia amiwantamabem. W ramach raportu HTA dla amiwantamabu nie porzeczano na przedstawieniu wyników wyłącznie z jednoramiennego badania *CHRYSALIS*, choć zgodnie z wytycznymi HTA w tym przypadku takie podejście może być uzasadnione. Wnioskodawca podjął wszelkich starań, aby uzyskać wyniki dla komparatora na podstawie zewnętrznych źródeł danych i przedłożyć najlepsze możliwe porównanie. Jeśli podchodzić tak rygorystycznie do alternatywnych porównań (innych niż badanie randomizowane) w chorobach rzadkich, chorzy nie mieliby szansy na dostęp do refundowanego, skutecznego leczenia.

W ramach przeglądu systematycznego literatury, zidentyfikowano liczne badania kliniczne dla leków, zdefiniowanych jako komparatory. Cechowały się one jednak znaczną heterogenicznością w szczególności w zakresie populacji, uniemożliwiającą wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z tym w celu wykonania wysokiej jakości porównania z komparatorami, wykorzystano dane europejskich i amerykańskich baz danych, pozwalające na dostęp do indywidualnych danych pacjentów, a tym samym dopasowanie charakterystyki populacji, do tej w której będzie w praktyce klinicznej stosowany amiwantamab.

Co więcej, nie należy oczekiwać, że w przyszłości zostanie przeprowadzone badanie eksperymentalne porównujące amiwantamab z terapiami, które w tym momencie stanowią potencjalną alternatywę. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *NCCN 2022* lekiem pierwszego wyboru w leczeniu populacji docelowej jest obok mobocertynibu, amiwatamab. W związku z powyższym można się spodziewać, że amiwantamab będzie złotym standardem w praktyce

	<p>klinicznej, a co za tym idzie będzie wypierać inne opcje terapeutyczne, które można było do tej pory zastosować.</p>
<p>Str. 28</p>	<p><u>Uwaga:</u> Niezagregowane dane z powyższych rejestrów nie zostały przekazane Analitykom Agencji, w związku z czym weryfikacja poprawności przeprowadzonych analiz nie była możliwa.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Wytyczne HTA nie wskazują, aby w przypadku rejestrów konieczne było dołączanie indywidualnych danych pacjentów. Należy również podkreślić, że indywidualne dane pacjentów to dane poufne. Badania retrospektywne obrazujące rzeczywistą praktykę kliniczną są zwykle publikowano zbiorczo dla całej kohorty chorych.</p>
<p>Str. 52</p>	<p>Uwaga: (...) W literaturze wskazuje się na podejrzenie o braku skuteczności leków z grupy TKI w przypadku obecności insercji eksonu 20 EGFR. Włączenie nieskutecznej terapii do zbiorczego komparatora mogło w konsekwencji spowodować zawyżenie inkrementalnej efektywności amiwantamabu.</p> <p>Odpowiedź: W Analizie klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano wyniki skuteczności klinicznej AMW w porównaniu z grupą PC (wybór lekarza) uwzględniając poszczególne klasy leków w kohorcie PC. Czas przeżycia całkowitego (OS) charakteryzował się zbliżonymi rezultatami uzyskanymi w analizie uwzględniającej klasę leku w kohorcie PC, dla której wartości parametru HR wyniosły odpowiednio: HR=0,42 (95%CI: 0,26; 0,67) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,43 (95%CI: 0,28; 0,64) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,53 (95%CI: 0,35; 0,82) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny. Podobnie dla czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zbliżone rezultaty uzyskano w analizie uwzględniającej klasę leku w kohorcie PC, dla której wartości parametru HR wyniosły odpowiednio: HR=0,47 (95%: 0,30; 0,75) dla porównania AMW vs TKI, HR=0,46 (95%: 0,33; 0,65) dla porównania AMW vs IO oraz HR=0,59 (95%: 0,40; 0,86) dla porównania AMW vs chemioterapia niezawierająca platyny. Wartości HR dla OS i PFS są zatem najniższe w porównaniach amiwantamabu z IO oraz TKI (ok. 0,40 - 0,47). Nieco wyższe są w ramach porównania amiwantamabu z chemioterapią bez związków platyny (ok. 0,55 – 0,60). Ocenę efektywności klinicznej amiwantamabu oszacowano względem komparatora, który składał się z trzech klas leków: chemioterapia nieoparta na platynie (44%), immunoterapia (31%) oraz TKI EGFR (25%) – a więc 44% do 56% wyróżniając dwie grupy leków: o wyższej względnej skuteczności w porównaniu do AMW (chemioterapia niezawierająca platyny) oraz o niższej względnej skuteczności w porównaniu do AMW (IO oraz TKI).</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

Str. 53	<p><u>Uwaga:</u> Wartości użyteczności w analizie podstawowej oraz w analizie scenariuszowej przyjęto na podstawie publikacji z przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Przyjęte wartości w scenariuszu bazowym były wyższe od tych, które uwzględniono w modelu do oceny produktu Rybrevant przez NICE – 0,713 dla stanu PFS oraz 0,569 dla stanu PPS. Z opublikowanych danych wynika, iż w modelu ocenianym przez NICE źródło użyteczności stanowiła inna analiza farmakoekonomiczna (NICE TA713).</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Zgodnie z Wytycznymi HTA opublikowanymi przez AOTMiT przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności, otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe – pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji. Przegląd systematyczny wnioskodawcy dostosowano do tych wymogów i wykorzystano źródło danych możliwie najlepiej odwzorowujących stan kliniczny chorego z populacji wnioskowanej - a więc po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia (w tym przypadku po niepowodzeniu TKI) oraz z rzadką mutacją w genie EGFR (T790M) – publikacja Bertranou 2017. Wytyczne AOTMiT nie wskazują na to, aby zestaw użyteczności wykorzystany w analizie był zawsze zgodny ze źródłem wykorzystanym w ramach submisji w NICE. Należy podkreślić, iż przytoczone wartości użyteczności nie spełniają koncepcji zestawu użyteczności pochodzących z jednego badania, jasno sformułowanej w Wytycznych AOTMiT, w szczególności wartość dla stanu PPS (0,569) jest średnią arytmetyczną z dwu wartości pochodzących z odrębnych źródeł danych.</p>
Str. 59	<p><u>Uwaga:</u> Ekstrapolacja danych nie uwzględnia nieoczekiwanych zdarzeń w obrębie systemu opieki zdrowotnej w Polsce, które mogłyby spowodować wzrost liczby pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR, m.in. w analizie nie rozważano, jak objęcie refundacją wnioskowanej technologii wpłynie na rozpowszechnienie wykonywania testów genetycznych.</p> <p><u>Odpowiedź:</u> Test na obecność mutacji aktywującej w genie EGFR jest standardem w diagnostyce molekularnej u chorych z zaawansowanym rakiem płuca, w szczególności u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego. Gwałtowny wzrost wykonywania testów genetycznych może mieć miejsce jedynie wówczas gdy nastąpi gwałtowny wzrost liczby diagnozowanych chorych z rakiem płuca o rozpoznaniu histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego. Trudno tego oczekiwać biorąc pod uwagę dane historyczne dotyczące zapadalności raka płuca.</p> <p>Rzeczywisty rozwój diagnostyki molekularnej oraz atrakcyjniejszy poziom finansowania świadczeń w tym zakresie może natomiast wpłynąć na wzrost wykrywalności mutacji aktywującej w genie EGFR, przede wszystkim w wyniku rozpowszechnienia metody sekwencjonowania</p>

	następnej generacji (NGS). W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wskazano, iż istnienie pierwszej refundowanej technologii wskazanej w leczeniu chorych z insercjami w eksonie 20 genu EGFR może spowodować stosunkowo szybkie wdrożenie równoległej analizy wielu biomarkerów predykcyjnych (NGS) dla nowych terapii ukierunkowanych molekularnie, w tym leku Rybrevant. Ostatecznie eksperci, których odpowiedzi wykorzystano do szacowania wielkości populacji docelowej, wskazali pełny potencjał liczebności populacji chorych, zakładając brak ograniczeń w diagnostyce molekularnej, związanych z dostępnością sekwencjonowania nowej generacji. Zatem wzrost rozpowszechnienia metody NGS został przez wnioskodawcę uwzględniony w szacowaniu liczebności populacji docelowej.
--	---

* 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,	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.)

wykresu, strony)	

* 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.