

**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.4231.63.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”.

*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 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:** Ewelina Rogowska

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

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)

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

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego: .....

<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 2022 r., poz. 463 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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<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 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- ~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 2021 r., poz. 1285 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. 1285 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.*

Ja, Ewelina Rogowska, niniejszym oświadczam, że wykonuję zajęcia zarobkowe dla firmy Amgen będącej wnioskodawcą dla niniejszego wniosku, na podstawie umowy o pracę na stanowisku Value & Market Access Manager

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....02.02.2023 r. Ewelina Rogowska.....

**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**

.....02.02.2023 r. Ewelina Rogowska .....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<b>Numer*</b> (rozdział, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Rozdział 3.1.2.3. Str. 15	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> „(...) aktualnie wnioskowe jest rozszerzenie refundowanych wskazań o następujące subpopulacje ze stanem sprawności ECOG 0-2, u których zastosowano wcześniej 1-3 linie leczenia oraz :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak kwalifikacji do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;</li> <li>• brak kwalifikacji do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;</li> <li>• brak kwalifikacji do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;</li> <li>• brak kwalifikacji do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;</li> <li>• kwalifikacja do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;</li> <li>• kwalifikacja do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;</li> <li>• kwalifikacja do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;</li> <li>• kwalifikacja do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 9-18 cykli KRd.”</li> </ul> <p><b>Komentarz Wnioskodawcy:</b></p> <p>Należy podkreślić, że rozpatrywana w przedmiotowym wniosku populacja refundacyjna dla schematu KRd jest zgodna z populacją badania rejestracyjnego dla produktu Kyprolis (badanie ASPIRE) i obejmuje populację dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, ze stanem sprawności ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej 1 i nie więcej niż 3 poprzednie linie leczenia. Obecnie w ramach programu „B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, populacja spełniająca kryteria włączenia dla schematu KRd stanowi tylko niewielki wycinek wspomnianej populacji rejestracyjnej. Z przeprowadzonej oceny klinicznej i ekonomicznej wynika, że karfilzomib w schemacie KRd jest opcją skuteczną i kosztowo efektywną w całej populacji rejestracyjnej, dlatego wydaje się, że szczegółowe analizowanie możliwych subpopulacji docelowych dla karfilzomibu mija się z celem.</p> <p>Jednocześnie w ostatnim czasie kryteria kwalifikacji do leczenia szpiczaka zostały znacznie uproszczone i uporządkowane dla większości dostępnych w refundacji schematów, jednakże z wyjątkiem karfilzomibu stosowanego z lenalidomidem (KRd). W tej sytuacji wydaje się zasadne poszerzenie kryteriów kwalifikacji dla schematu KRd, dostępnego w refundacji od 2019 roku, tak, aby także i one były komplementarne z zaleceniami wytycznych klinicznych, a decyzja co do wyboru optymalnej terapii należała do lekarza i pacjenta.</p>
Rozdział 4.1.2. Str. 34  Rozdział 4.1.3.2. Str. 40	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> „(...) wnioskodawca odstąpił „od przedstawienia wyników w postaci zestawienia wyników dla komparatorów, dla których nie odnaleziono bezpośrednich porównań ze schematem KRd. (...) szczegółowo przedstawiono wyniki porównujące bezpośrednio KRd z Rd, stanowiącym główny komparator (...)”</p> <p><b>Oraz</b></p> <p>„W ramach prezentacji wyników skuteczności praktycznej KRd, przedstawiono także porównanie KRd z Kd, natomiast nie przeprowadzono go w oparciu o badania skuteczności klinicznej...”</p>

**Komentarz Wnioskodawcy:**

Powyższe komentarze Analityków Agencji pomijają fakt, iż ramach analizy klinicznej dla leku Kyprolis, na podstawie 3 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (*Kawaji-Kanayama 2022*, *Onda 2022* i *Steinmetz 2020*) opisano wyniki bezpośredniego porównania terapii KRd ze schematem Kd. Jest to oczywiście porównanie charakteryzujące się ograniczeniami (m.in. niewielka liczba włączonych chorych), jednakże dzięki niemu było także możliwe wykonanie przybliżonej oceny ekonomicznej dla porównania KRd vs Kd, którego wyniki przedstawiono do wglądu Agencji w ramach uzupełnień wynikających ze zgodności analiz z wymaganiami minimalnymi.

AKL wnioskodawcy wykazała także, że nie ma możliwości bezpośredniego porównania KRd z innymi potencjalnymi komparatorami rozważanymi w analizie, czyli Pd i PVd, a potencjalne porównania pośrednie charakteryzowałyby istotne ograniczenia (takie jak brak odpowiedniej kontroli różnic charakterystyk wyjściowych między uwzględnionymi próbami z randomizacją czy bez randomizacji czy w kontekście zestawień KRd z Pd wykorzystanie danych dla Pd pochodzących z badania *MM-003* o znacząco odmiennej charakterystyce populacji [mediana liczny linii wcześniejszego leczenia równa 5, pacjenci w większości z opornością na lenalidomid] niż w próbie *ASPIRE*), jak i konieczność przyjmowania uproszczeń przy tworzeniu sieci porównania. Znacząco ogranicza to wiarygodność takich zestawień i było powodem odstąpienia od przeprowadzenia własnych porównań pośrednich w ramach AKL. Dodatkowo, należy mieć na uwadze kliniczne zalecenia w zakresie zastosowania tych schematów w grupie chorych, dla których dedykowany jest schemat KRd – schemat PVd zalecany jest dla pacjentów, u których zasadne jest powtórne leczenie bortezomibem, ale biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, warunkiem refundacji tego schematu jest wcześniejsze leczenie lenalidomidem z progresją choroby oraz brak przeciwwskazań do terapii bortezomibem, przez co schemat ten nie stanowi właściwego komparatora dla KRd (po wystąpieniu oporności na lenalidomid nierekomendowane są schematy z lenalidomidem w dalszej terapii). W przypadku schematu Pd – schemat ten powinien być dedykowany osobom, dla których dalsze leczenie lenalidomidem i bortezomibem nie jest właściwe, a więc tym samym pacjenci ci nie stanowią docelowej puli pacjentów dla KRd.

Również eksperci biorący udział w badaniu ankietowym wykonanym na potrzeby przeprowadzenia oszacowań w ramach analizy wpływu na budżet refundacji leku Kyprolis wskazali, że rozszerzenie wskazań dla KRd nie wpłynie na udziały innych potencjalnych technologii opcjonalnych (PVd, IRd, Pd, schematy oparte na bendamustynie i inne).

Warto dodać, że w ramach AKL przeprowadzono dodatkową, szeroką analizę możliwości wykonania porównania pośredniego KRd z refundowanymi schematami leczenia szpiczaka plazmocytozy (Rozdział 5 *AKL Kyprolis 2022*), w którym szczegółowo scharakteryzowano niezależne próby przeprowadzenia porównania z całą gamą możliwych schematów (jest to znany i opisywany w literaturze problem).

***Kawaji-Kanayama 2022***

Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Muramatsu A, et al. Prognostic impact of bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, observational study in Asian patients. *Cancer Reports*. 2022;5(2). doi:10.1002/cn

	<p><b>Onda 2022</b> Onda Y, Kanda J, Kaneko H, Shimura Y, Fuchida S I, Nakaya A, Itou T, Yamamura R, Tanaka H, Shibayama H, Shimazu Y, Uchiyama H, Yoshihara S, Adachi Y, Matsuda M, Hanamoto H, Uoshima N, Kosugi S, Ohta K, Yagi H, Kanakura Y, Matsumura I, Hino M, Nomura S, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Kuroda J. Real-world effectiveness and safety analysis of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone and carfilzomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter retrospective analysis. <i>Ther Adv Hematol</i> 2022; 13:20406207221104584</p> <p><b>Steinmetz 2020</b> Steinmetz HT, Singh M, Lebioda A, Gonzalez-McQuire S, Rieth A, Schoehl M, Poenisch . Patient Characteristics and Outcomes of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients Treated with Proteasome Inhibitors in Germany. <i>Oncol Res Treat</i> 2020; 43(9):449-459</p>	
<p>Rozdział 4.3. Str. 55</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> „Wyniki porównania wnioskowanej technologii ze schematem DVD przedstawiono wyłącznie w zakresie oceny skuteczności, na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC, a wyniki porównania KRd względem Kd zaczerpnięto z badań skuteczności praktycznej dla KRd.”</p> <p><b>Komentarz Wnioskodawcy:</b> Wyniki porównania wnioskowanej technologii ze schematem DVD przedstawiono wyłącznie w zakresie oceny skuteczności, na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC, a wyniki porównania KRd względem Kd zaczerpnięto z badania RCT oraz badań skuteczności praktycznej dla KRd. Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie KRd z DVD metodą Buchera, uwzględniające część nowszych danych z zakresu skuteczności schematu DVD (opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego <i>Sonneveld 2022</i> wyniki analizy przeżycia w badaniu <i>CASTOR</i>). Wykonane porównanie pośrednie metodą Buchera cechuje się niższą wiarygodnością niż analiza MAIC, jednak ze względu na brak dostępu do szczegółowych danych z poziomu pacjenta (dane dostępne wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym), wykonanie analizy MAIC nie było możliwe.</p>	
<p>Rozdział 5.3. Str. 64- 65</p>	<p><b>Uwaga AOTMiT:</b> „W ramach AE wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania z PVD oraz Pd.”</p> <p><b>Oraz</b> „Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy było pominięcie części komparatorów: nie uwzględniono schematów PVD oraz Pd.”</p> <p><b>Komentarz Wnioskodawcy:</b> Jak już wspomniano, w ramach oceny klinicznej podjęto próbę wykonania porównania pośredniego schematu KRd także ze schematami Pd i PVD, jednakże ostatecznie nie było możliwe uzyskanie wiarygodnych wyników takiego porównania. W konsekwencji nie było możliwe uwzględnienie tych schematów w ocenie ekonomicznej. Z kolei eksperci biorący udział w badaniu ankietowym wykonanym na potrzeby przeprowadzenia oszacowań w ramach analizy wpływu na budżet refundacji leku Kyprolis wskazali, że rozszerzenie wskazań dla KRd nie wpłynie na udziały innych potencjalnych technologii opcjonalnych (PVD, IRd, Pd, schematy oparte na bendamustynie i inne). W tej sytuacji, wydaje się, że pominięcie w analizach HTA dla leku Kyprolis hipotetycznych komparatorów PD i PVD nie powinno mieć istotnego wpływu na możliwość wnioskowania na ich podstawie o zasadności rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Kyprolis stosowanego w schemacie KRd.</p>	
<p>Uwaga ogólna do oceny analizy ekonom</p>	<p>W związku z licznymi pytaniami ze środowiska lekarskiego odnośnie możliwości dawkowania karfilzomibu w schemacie raz w tygodniu (zgodnie z badaniem A.R.R.O.W.2.), w ramach uzupełnienia analiz ekonomicznej i wpływu na budżet dla leku Kyprolis (ocena zgodności z wymaganiami minimalnymi) przedstawiono dodatkowe oszacowania uwzględniające alternatywne dawkowanie dla schematu KRd.</p>	

<p>icznej i wpływu na budżet przez AOTMiT</p>	<p>W istniejącym programie lekowym B.54. funkcjonują 2 schematy dawkowania leku Kyprolis:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 2 podania w tygodniu, jeżeli karfilzomib stosowany jest w schemacie KRd – tj. zgodny z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,</li> <li>2) 1 podanie w tygodniu, jeżeli karfilzomib stosowany jest w schemacie Kd – tj. zarejestrowany obecnie tylko przez amerykańską agencję FDA, ale zalecany przez wytyczne kliniczne i ekspertów klinicznych.</li> </ol> <p>W przypadku schematu Kd, dawkowanie 1 x tydz. po uwzględnieniu zaleceń środowiska eksperckiego, którzy wskazywali, że z badania klinicznego A.R.R.O.W. (<i>Moreau 2018</i>) wynika, że schemat Kd podawany raz na tydzień (20/70 mg/m<sup>2</sup>) jest nie tylko mniej obciążający dla pacjenta, ale także bardziej skuteczny niż standardowy schemat z dwoma podaniami w tygodniu (20/27 mg/m<sup>2</sup>), także zostało przedstawione w analizach HTA i następnie przyjęte przez Ministerstwo Zdrowia jako właściwe dawkowanie w obowiązującym programie lekowym.</p> <p>W przypadku <b>karfilzomibu stosowanego z lenalidomidem i deksametazonem (KRd), przeprowadzono podobne badanie porównujące alternatywne schematy dawkowania (badanie A.R.R.O.W. 2)</b>, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane, planowane zakończenie to luty 2023 r. Karfilzomib w badaniu A.R.R.O.W. 2 podawano w schemacie raz w tygodniu (20/56 mg/m<sup>2</sup>) i porównywano z dawkowaniem zgodnym z obecną charakterystyką produktu Kyprolis (20/27 mg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Dla każdego z przeprowadzonych w analizie ekonomicznej porównań odnotowano minimalny wzrost wartości ICUR (0,3%-2,2%), wynikający z niewielkiego przyrostu łącznych kosztów związanych ze stosowaniem schematu KRd – schemat 1 podanie/tydz. wiąże się ze wzrostem zużycia karfilzomibu (56 mg/tydz. vs 54 mg/tydz.), który jednak w dużej mierze rekompensowany jest niższymi kosztami podania.</p> <p>W wyniku przyjęcia zmiany sposobu dawkowania leku Kyprolis, prognozowane wyniki analizy wpływu na budżet uległy <b>zmniejszeniu</b> o 2,7% w pierwszym i o 0,7% w drugim roku przyjętego horyzontu czasowego. W przeciwieństwie do analizy ekonomicznej, wyniki AWB uległy poprawie, co wynika głównie z oszczędności generowanych zmniejszeniem zużycia karfilzomibu w pierwszym cyklu leczenia (w schemacie 2 pod./tydz. występują dwie początkowe dawki po 20 mg/m<sup>2</sup>, a w schemacie 1 pod./tydz. tylko jedna).</p> <p>Wydaje się zatem, że stosowanie karfilzomibu w schemacie rzadszego podawania jest praktycznie neutralne finansowo z perspektywy płatnika publicznego, a z pewnością niesie ze sobą znaczącą korzyść dla pacjenta. Nie jest jasne, dlaczego Analitycy Agencji w ramach AWA nie odnieśli się w żaden sposób do przedstawionych dodatkowych oszacowań.</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

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

<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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)


\* 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>

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



