

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.11.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)

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.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu 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 Kornas

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej OT.423.1.11.2023 Lynparza
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu _____

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 r., poz. 1285 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 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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. 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 wiąże 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
Rozdział 3.6, str. 31-32	<p><u>Dotyczy: zasadności wyboru komparatorów dla olaparybu w ocenie analityków Agencji</u></p> <p><u>Wykluczenie kapecytabiny jako komparatora dla olaparybu w raku wczesnym:</u></p> <p>Rozwój diagnostyki genetycznej i molekularnej sprawił, że powszechnym podejściem terapeutycznym w leczeniu pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów z potwierdzoną obecnością mutacji jest podjęcie leczenia celowanego. Znajduje to odzwierciedlenie również w przedmiotowym wniosku tj. wytyczne kliniczne (NCCN, ESMO) wskazują, że w przypadku stwierdzenia mutacji w genach BRCA1/2 rekomendowanym leczeniem jest terapia z wykorzystaniem inhibitora PARP (olaparybu). Zaś zastosowanie kapecytabiny przewidziane jest dla chorych bez obecności mutacji w genach BRCA1/2.</p> <p>Oznacza to, że przeprowadzenie diagnostyki BRCA, które ma miejsce przed rozpoczęciem leczenia, determinuje wybór terapii (olaparyb w przypadku stwierdzenia mutacji BRCA1/2), przez co w praktyce klinicznej kapecytabina nie jest terapią alternatywną dla olaparybu.</p> <p>Powyższa strategia terapeutyczna znajdowała również swoje odzwierciedlenie w dotychczasowych ocenach przeprowadzonych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – dotyczy to zarówno inhibitorów PARP, jak również innych terapii celowanych ocenianych na etapie leczenia uzupełniającego we wczesnym raku (podsumowanie w tabeli poniżej). Wybór kapecytabiny jako komparatora dla olaparybu we wczesnym raku piersi wiązałby się z niekonsekwencją w prezentowanym dotychczas podejściu analitycznym. Należy dodatkowo zaznaczyć, że kapecytabina nie została uznana za odpowiedni komparator dla olaparybu w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem TNBC przez żadną ze światowych agencji HTA (np. CADTH, NICE).</p> <p>Co więcej, żadne z zarejestrowanych wskazań dla kapecytabiny, zdefiniowanych w charakterystykach obecnie refundowanych ze środków publicznych produktów leczniczych, nie dotyczy leczenia wczesnego raka piersi TNBC z chorobą resztkową; ponadto zgodnie z informacjami publikowanymi w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT, kapecytabina nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu pozarejestacyjnym, jakim jest leczenie trójujemnego wczesnego raka piersi – brak jest zatem podstaw do założenia o powszechnym jej stosowaniu w leczeniu tej subpopulacji pacjentów</p>

Przykłady zaakceptowania przez Agencję braku wyboru chemioterapii jako komparatora dla inhibitorów PARP	
Rozpatrywane wskazanie	Przyczyny wykluczenia chemioterapii/innego rodzaju aktywnego leczenia z grona komparatorów
Olaparyb w leczeniu podtrzymującym noworozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z mutacjami BRCA1/2 OT.4331.8.2020	Bewacyzumab wykluczono z grona komparatorów ze względu na czynnik predykcyjny jakim jest obecność mutacji BRCA
Niraparyb w leczeniu podtrzymującym noworozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej <u>niezależnie</u> od statusu mutacji BRCA1/2 OT.4231.23.2021	Bewacyzumab wykluczono z grona komparatorów, ponieważ kryteria refundacyjne dla bewacyzumabu obejmowały ściśle określoną subpopulację pacjentek, które w ramach programu lekowego mogą otrzymać bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym – decyzja podejmowana jest już na etapie rozpoczynania I linii chemioterapii (nie po jej zakończeniu), a zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym nie wymaga potwierdzenia odpowiedzi na I linię chemioterapii, przez co w praktyce klinicznej lek ten nie byłby terapią alternatywną dla niraparybu. Argumentacja ta została uznana przez AOTMiT za wystarczającą do wykluczenia bewacyzumabu z grona komparatorów dla niraparybu, mimo: <ul style="list-style-type: none"> • odnalezionych wytycznych klinicznych wskazujących na możliwość zastosowania bewacyzumabu w populacji docelowej (PTGO 2015, ESMO 2019); • opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, którzy wskazywali, że technologią zastępowaną przez niraparyb będzie bewacyzumab; • rejestracji bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu; • uznaniu przez niemiecką G-BA bewacyzumabu za właściwy komparator.
Inne analogiczne sytuacje, tzn. brak uwzględnienia chemioterapii jako komparatora w leczeniu nowotworów na wczesnym etapie zaawansowania	
Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43) (leczenie adjuwantowe, mutacja BRAF V600) OT.4331.9.2019	Pomimo refundacji licznych substancji czynnych w ramach katalogu chemioterapii oraz interferonu beta, zostały one wykluczone z grona komparatorów. Za odpowiedni komparator uznano „standardowe postępowanie terapeutyczne nieuwzględniające leczenie adjuwantowego” a Agencja uznała ten wybór za zasadny.
„Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) (leczenie adjuwantowe, mutacja EGFR) OT.4231.9.2022	Pomimo możliwości zastosowania chemioterapii w leczeniu pooperacyjnym została ona wykluczona z roli komparatora, co zostało również poparte opinią prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej „ obecnie nie istnieje żadna metoda pooperacyjnego leczenia chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR poddawanych resekcji miąższu płucnego (chemioterapia jest stosowana niezależnie od stanu genu EGFR) ”.
<p><u>Wykluczenie hormonoterapii jako komparatora dla olaparybu w raku wczesnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w subpopulacji pacjentek z rakiem wczesnym jako komparator wybrano placebo/brak zastosowania aktywnej terapii; należy zaznaczyć, że w ramach populacji pacjentek w rakiem wczesnym, wyróżnione są dwie subpopulacje, w zależności od obecności lub nie receptorów hormonalnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ subpopulacja HR+/HER2-, w której hormonoterapia jest standardowo stosowana u zdecydowanej większości pacjentek z rakiem hormonozależnym (HR+, HER2-); zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego jak i badaniem OlympiA, olaparyb w ww. populacji pacjentek może być stosowany jednocześnie z hormonoterapią; zatem zapis odnoszący się do wyboru komparatora w ogólnej populacji pacjentek z rakiem wczesnym (placebo/brak aktywnej terapii) rozumiany był w analizach dla subpopulacji HR+/HER2- jako: olaparyb 	

	<p>(+hormonoterapia) vs placebo (+hormonoterapia), co jest zasadniczo zgodne z wyjaśnieniem Agencji przedstawionym w AWA; niemniej jednak sama hormonoterapia nie będzie zastępowana przez olaparyb w monoterapii (tj. olaparyb vs hormonoterapia), co zostało wyjaśnione w dokumencie „Uzupełnienie” przedłożonym AOTMiT, w odpowiedzi na pismo AOTMiT o niespełnieniu przez analizy minimalnych wymogów (znak: OT.423.1.11.2023.2.IT);</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ subpopulacja HR-/HER2-, w której stosowanie hormonoterapii jest niezasadne klinicznie; zatem zapis odnoszący się do wyboru komparatora w ogólnej populacji pacjentek z rakiem wczesnym (placebo/brak aktywnej terapii) rozumiany był w analizach jako olaparyb vs placebo (brak aktywnej terapii). <p><u>Wykluczenie sacytuzumabu gowitekanu jako komparatora dla olaparybu w raku zaawansowanym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jak wskazywano już wcześniej czynnikiem decydującym o sposobie leczenia potrójnie ujemnego raka piersi jest wynik testu na obecność mutacji <i>BRCA 1/2</i>, nieuzasadnionym jest zatem założenie, że przeprowadzenie diagnostyki genetycznej nie wpływa na decyzje terapeutyczne. Zostało to również uwzględnione przez samych analityków AOTMiT w schemacie leczenia chorych z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym (Rysunek 8, str. 29) gdzie wskazano, że olaparyb, obok talazoparybu, jest preferowaną opcją terapeutyczną (w pierwszej linii) leczenia w przypadku występowania mutacji <i>BRCA1/2</i>.
<p>Rozdział 4.1.3.2. str. 39 i 40</p>	<p><u>Dotyczy: komentarza odnośnie dojrzałości danych z zakresu IDFS, DDFS i OS w badaniu OlympiA</u></p> <p>W badaniu OlympiA analizę IDFS przeprowadzono zgodnie z planem statystycznym, określonym w protokole badania, podczas pierwszej analizy pośredniej, z medianą obserwacji 2,5 roku (DCO1: 27.03.2020 r.) a także w drugiej analizie pośredniej, z medianą obserwacji 3,5 roku (DCO2: 12.07.21 r.), podczas których wykazano istotnie statystycznie wydłużenie IDFS w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo. Należy ponadto zaznaczyć, że rozdzielenie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w ramieniu olaparybu i placebo nastąpiło na wczesnym etapie badania i utrzymywało się przez cały czas trwania badania.</p> <p>W przypadku przeżycia całkowitego, odnotowano istotnie statystycznie mniej zgonów w grupie leczonej olaparybem (75, 8,1%) niż w grupie placebo (109; 11,9%), przy współczynniku ryzyka HR=0,68 (98,5% CI: 0,47 - 0,97; p=0,009).</p> <p>Jest to wynik bezprecedensowy i niezwykle korzystny, ponieważ w przypadku innych terapii adjuwantowych stosowanych w raku piersi i ocenianych przez AOTMiT, wyniki przeżycia całkowitego były nie tylko niedojrzałe, ale też nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej w momencie przeprowadzania analizy weryfikacyjnej, w tym:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako „leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe), kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym, miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu” - w momencie analizy danych mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup tj. badanej stosującej pembrolizumab+chemioterapię i kontrolnej, leczonej jedynie chemioterapią, a ponadto nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami (HR=0,72; 95%CI: 0,51-1,02) (WS.4231.3.2022); • trastuzumabu emtanzyny w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) pacjentek z rakiem piersi - w momencie analizy danych brak było możliwości ostatecznej oceny przeżycia całkowitego w kilkuletnim okresie obserwacji – obserwowany był jedynie trend w kierunku wydłużenia OS w wyniku stosowania trastuzumabu emtanzyny (WS.4331.2.2020); • abemacyklibu w leczeniu adjuwantowym wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi – w momencie analizy danych mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup tj. badanej, stosującej abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią i kontrolnej, leczonej jedynie hormonoterapią, a ponadto nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami (HR=0,890 (95% CI: 0,7141; 1,111) (OT.4231.56.2022). <p>W ww. analizach zaznaczono, że brak wystarczająco dojrzałych wyników z zakresu przeżycia całkowitego w kilkuletnim okresie obserwacji, dotyczy w zasadzie każdego badania prowadzonego w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi, z uwagi na zbyt małą liczbę uzyskanych zdarzeń (zgonów) – w konsekwencji czego ocena skuteczności klinicznej leku opiera się głównie na ocenie wskaźnika IDFS.</p> <p>Należy jednocześnie zaznaczyć, że samo przeżycie wolne od nawrotu choroby/choroby inwazyjnej (IDFS) uznawane jest za istotny klinicznie punkt końcowy, odpowiedni w ocenie efektywności klinicznej terapii wczesnych nowotworów (https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31518-2/fulltext).</p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. str. 39 i 40</p>	<p><u>Dotyczy: ograniczeń zidentyfikowanego porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem</u></p> <p>Przedstawione wyniki porównania pośredniego cechują się ograniczeniami, jednakże była to jedyna możliwość porównania olaparybu z komparatorem – talazoparybem, we wnioskowanej populacji pacjentek z rakiem piersi. Należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie między olaparybem a talazoparybem w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego raka piersi z mutacjami BRCA było już oceniane przez Agencję w 2021 r. w związku z wnioskiem refundacyjnym dla produktu Talzenna (zlecenie w BIP Agencji 144/2021), a na podstawie analiz zawierających ww., porównanie talazoparyb uzyskał refundację w leczeniu raka piersi. Należy zaznaczyć, że wyniki analizy weryfikacyjnej dla talazoparybu jak i analiz przedłożonych dla olaparybu były do siebie zbliżone pod względem metodyki porównania pośredniego i wykorzystanych danych, a otrzymane wnioski spójne między sobą.</p>

Tabela 24. Wiersz 7	<p><u>Dotyczy źródeł danych prawdopodobieństw przejść TP3, TP5, TP7</u></p> <p>Jak zwrócono uwagę w AWA dostępne dane OS z badania OlympiA cechowała dojrzałość na poziomie około 10% zdarzeń. Tym samym konieczne było wykorzystanie dodatkowych źródeł danych i założeń w celu propagacji modelu analizy ekonomicznej na horyzont trwania życia. Model oryginalny, którego adaptację do warunków polskich przedłożono Agencji, odzwierciedlał najbardziej wiarygodne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego oraz uwzględniał dane kliniczne lub założenia podjęte na podstawie wyników przeglądów systematycznych, opinii ekspertów klinicznych współpracujących z autorami modelu oryginalnego oraz struktur innych modeli dotyczących analogicznych problemów decyzyjnych. Brak danych dotyczących pacjentów z BRCA+ rakiem piersi w literaturze skłonił autorów do wykorzystania danych dotyczących szerszej populacji pacjentów (osoby z mutacją BRCA - Mai 2009 przy TP3) oraz również wykorzystania źródeł danych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przedłożonego Agencji (badanie OlympiA przy TP5 oraz badanie OlympiAD przy TP7).</p> <p>Dodatkowo poczyniono próbę dostosowania ekstrapolacji poczynionych na podstawie badania OlympiAD (chemioterapia lub olaparyb) do zastosowanego leczenia. W analizie uwzględniono tylko dane Collins 2021 przy ocenie wyników zdrowotnych (takich samych dla grupy wnioskowanej technologii jak i grupy komparatora) wśród pacjentów stosujących CDK4/6 po nawrocie odległym choroby (dotyczy tylko 10% wszystkich pacjentów z nawrotem odległym). Model oryginalny pozwalał uwzględnić inne źródła danych (np. IMpassion130) w celu adjustacji przeżycia po nawrocie odległym, ale nie były one wykorzystywane w warunkach polskich ze względu na brak refundacji czy niskie wykorzystanie w badaniu. Dane te nie były istotne dla rozważanego problemu decyzyjnego i nie miały istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.</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

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.)

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

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