



Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo[®]) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Odpowiedź na pismo OT.423.0.10.2023.2.IT z dnia 19.05.2023 r.

Warszawa, czerwiec 2023

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.0.10.2023.2.IT z dnia 19.05.2023 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad.

I. W ramach analizy klinicznej:

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia zgodności kryterium, o którym mowa w § 4 ust 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmują populację węższą niż wnioskowana. Wskazują, iż uwzględniane będą badania, w których populację stanowili pacjenci z obfitymi krwawieniami związanymi z mięśniakami macicy. Tymczasem zapisy rejestracyjne wskazują, że populację docelową stanowią chorzy z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy. Zgodnie z przedstawioną analizą problemu decyzyjnego, do objawów mięśniaków macicy zalicza się także ból w okolicy miednicy.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia doprecyzowano populację docelową (tabela 1 i 2 Analizy klinicznej).

Ad.

W ramach analizy klinicznej:

2) Analiza nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit c Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przeglądzie pominięto istotny zdaniem Agencji punkt końcowy, jakim jest odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej. Nie przedstawiono także uzasadnienia dla braku uwzględnienia takiego kryterium w analizie.

Odpowiedź:

W ramach uzupełniania dodano punkt końcowy zdefiniowany jako „odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej”. W toku analizy dostępnych publikacji nie zidentyfikowano danych pozwalających na przedstawienie tego punktu końcowego w analizie.

Ad.

W ramach analizy klinicznej:

3) Przeгляд nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W populacji docelowej, zdaniem Wnioskodawcy technologią alternatywną dla produktu Ryeqo jest wyłącznie postępowanie standardowe. Tymczasem według wytycznych klinicznych wskazanych w analizie problemu decyzyjnego, leczenie inwazyjne (histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych) stanowi opcję terapeutyczną dla części wnioskowanej populacji.

W uzasadnieniu wyboru komparatora wskazano, że aktualnie brak jest refundowanych terapii skierowanych do pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy, które chcą zachować funkcje rozrodcze (rozd. 4.2. APD). Tymczasem wskazanie wnioskowane nie ogranicza się wyłącznie do takiej grupy kobiet.

W rekomendacjach refundacyjnych NICE 2022 oraz G-Ba 2022 podkreśla się, że wybór leczenia zależy od wielu czynników, w tym od obrazu klinicznego, wpływu na jakość życia (ciężkości objawów), chęci do zachowania płodności czy preferencji pacjenta. Agencja NICE wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w kontekście nieinwazyjnego leczenia objawów mięśniaków macicy. Z kolei według niemieckiej agencji G-Ba, technologią alternatywną w niniejszym wskazaniu są zarówno obserwacja, leczenie objawowe, jak również zabiegi inwazyjne.

Podsumowując, zdaniem Agencji terapia inwazyjna powinna być uwzględniona jako technologia opcjonalna w niniejszym problemie decyzyjnym.

Tym samym nie są spełnione również wymagania dla całości § 5 (w tym w szczególności okoliczności wynikające z § 5 ust. 6 pkt 1-3) i § 6. Rozporządzenia.

Odpowiedź:

W odpowiedzi na opinię AOTMiT z pisma o sygnaturze OT.423.0.10.2023.2.IT z dnia 19.05.2023 r., w której AOTMiT wskazuje, że **terapia inwazyjna** powinna być uwzględniona jako technologia opcjonalna dla terapii preparatem Ryeqo® w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, zwracamy uwagę, że:

- Postępowanie zabiegowe radykalne **nie pozwala na zachowanie funkcji rozrodczych**, co jest istotą stosowania terapii zachowawczej.
- Postępowanie zabiegowe, zarówno radykalne (histerektomia) jak i oszczędzające (myomektomia) nie są wolne od typowych powikłań związanych z postępowaniem zabiegowym (m.in. konieczność reoperacji, które może sięgać aż 76,2% w przypadku miomektomii laparoskopowej) co stanowi **istotną barierę psychologiczną** dla leczenia pacjentek.
- Oszczędzające techniki radiologiczne (embolizacja tętnic macicznych) są zabiegami niezwykle rzadko wykonywanymi w Polsce (rocznie wykonuje się < 50 zabiegów) co wynika z małej liczby ośrodków wykonujących tego typu zabiegi. W Polsce jedynie jeden ośrodek przeprowadza tego typu procedury. Tym samym dostępność tej terapii

dla pacjentek jest bardzo ograniczona. Dodatkowo należy pamiętać, że odpowiednia kwalifikacja pacjentek ma kluczowe znaczenie dla wysokiej skuteczności klinicznej oraz zapobiegania powikłaniom po embolizacji tętnic macicznych. Kandydatkami do tego rodzaju postępowania powinny być kobiety z objawowymi mięśniakami macicy przy braku innych patologii w obrębie miednicy, które w przyszłości nie planują zachodzić w ciążę [Rechberger T., Jakimiuk A, Stojko R, Szubert M, Sieroszewski P., Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące stosowania relugolixu w terapii skojarzonej – 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu i 0,5 mg octanu noretysteronu (preparat Ryeqo®) w leczeniu objawowych mięśniaków macicy u kobiet. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2022;7(4):217-225].

Mając na uwadze powyższe, oraz fakt, że zgodnie z opinią ekspertów PTGiP² korzyści ze stosowania terapii skojarzonej relugolixem, estradiolem i octanem noretysteronu mogą odnieść **pacientki w wieku rozrodczym**, które cierpią z powodu objawowych mięśniaków macicy, a **które chcą uniknąć operacji** zarówno ze względów medycznych jak i ze względu na ich obawy dotyczące powikłań zabiegu operacyjnego, z których najpoważniejszym jest utrata funkcji rozrodczych - jedyną technologią opcjonalną, którą należy uwzględnić w analizie oceny technologii medycznej jest standardowe postępowanie zachowawcze (leczenie objawowe - m.in. przeciwbólowe/ przeciwzapalne, suplementacja żelaza) [Woźniakowska E., Milart P., Paszkowski T., Palacz T., Woźniak S., Wrona W., Szkodziak P., Paszkowski M., Czuczwar P. *Embolizacja tętnic macicznych - zagadnienia kliniczne Ginekol Pol.* 2013, 84, 1051-1054].

Autorzy raportu podtrzymują zdanie, że terapia interwencyjna nie stanowi technologii opcjonalnej. Zwracamy uwagę, że podobne stanowisko zajął NICE, wskazując na istotne niezaspokojone potrzeby medyczna w kontekście **nieinwazyjnego** leczenia objawów mięśniaków macicy.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

4) *Analiza nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5 ust.1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach przeglądu nie wskazano odnalezionych publikacji i przyczyn ich wykluczenia. Wnioskodawca wskazał, iż w wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, nie zidentyfikowano analizy ekonomicznej, w której oceniano Ryeqo stosowany w docelowej populacji pacjentów. W ramach analizy należałoby jednak przedstawić wyniki analiz ekonomicznych przeprowadzonych na potrzeby procesu HTA w innych agencjach m.in. NICE 2022, SMC 2022, G-BA 2022 i HAS 2022. Publikacje te były dostępne na dzień złożenia wniosku.

Odpowiedź:

Przegląd analiz ekonomicznych uzupełniono o analizy NICE 2022 i SMC 2022. W analizach G-BA 2022 i HAS 2022 nie zidentyfikowano danych dotyczących oceny ekonomicznej wyrażonej jako ICER/LYG lub ICUR/QALYG.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

W analizie podano, że zdarzenia niepożądane związane z operacjami przyjęto za autorami modelu. Nie przedstawiono źródeł na podstawie, których przyjęto odsetki przedstawione w tab. 7 AE Wnioskodawcy;.

Odpowiedź:

Uzupełniono źródła do danych przedstawionych w tabeli 7.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- Redukcje użyteczności związane z krótkotrwałymi zdarzeniami niepożądanymi stosowane w modelu wymagają szerszych wyjaśnień szczególnie w zakresie założeń o braku dekrementu oraz przyjęcia takich samych dekrementów dla różnych zdarzeń;*

Odpowiedź:

Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 2.4.3 AE ze względu na brak wiarygodnych danych pozwalających na parametryzację w niniejszym modelu odstąpiono od uwzględnienia dekrementu użyteczności związanych z długotrwałymi powikłaniami histerektomii. Warto podkreślić, że jest to postępowanie konserwatywne z punktu widzenia efektywności kosztowej ocenianej technologii. W stosunku do działań niepożądanych występujących w obu ramionach modelu, przeprowadzono obszerny przegląd systematyczny dekrementów wartości użyteczności - patrz Aneks 1.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- W modelu pacjenci, którzy wycofują się z leczenia preparatem Ryeqo przechodzą do stanu SoC lub operacja i nie mogą powrócić do leczenia Ryeqo. ChPL Ryeqo nie wyklucza wznowienia terapii po czasowym przerwaniu. Zdaniem Agencji w analizie powinien być uwzględniony scenariusz, w którym pacjentki mają możliwość powrotu do terapii po jej czasowym wstrzymaniu;;

Odpowiedź:

Ponieważ nie są dostępne dane pozwalające na sparametryzowanie scenariusza, w którym pacjentki mają możliwość powrotu do terapii po jej czasowym wstrzymaniu (brak danych klinicznych), nie jest możliwe wiarygodne przygotowanie modelu uwzględnianego możliwość przerywania i wznowiania leczenia.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- Obliczenia przejść ze stanu SoC do stanu operacja oparto na wynikach badania obserwacyjnego PREMYA dotyczącego pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego leczenia, suplementów żelaza ani NLPZ przed rozpoczęciem badania. Populacja ta nie jest zgodna z przyjętą w ramach niniejszych analiz. Założenia te zostały wprawdzie przetestowane w ramach analizy wrażliwości, jednak przyjęto wartości arbitralnie. Zasadnym byłoby przetestowanie alternatywnych wartości parametrów pochodzących z innych publikacji;

Odpowiedź:

Badanie obserwacyjne PREMYA jest jedynym zidentyfikowanym badaniem pozwalającym na parametryzację modelu w zakresie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu SoC do stanu

operacja. Nie zidentyfikowano innych publikacji, które mógłby stanowić alternatywne źródło wartości parametrów prawdopodobieństwa przejścia ze stanu SoC do stanu operacja.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- W analizie podstawowej przyjęto dekrement użyteczności po operacji obejmujący 12 miesięcy na podstawie publikacji Sculpher 2004. Tymczasem w rozdz. 2.4.4. AE Wnioskodawcy podano, że w wyniku przeglądu użyteczności odnaleziono inną publikację Kassymova 2021. Proszę o przedstawienie uzasadnienia dla przyjęcia maksymalnej wartości w wariancie podstawowym analizy na podstawie wybranej publikacji.*

Odpowiedź:

Dekrement użyteczności po operacji obejmujący 12 miesięcy przyjęto za autorami modelu na podstawie publikacji Sculpher 2004. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również scenariusz uwzględniający wartości użyteczności odnalezione w publikacji Kassymova 2021 (scenariusz I). Warto zwrócić uwagę, że przyjęte założenie nie mają istotnego wpływu na wnioskowanie.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- W modelu Wnioskodawcy efekt kliniczny leczenia Ryeqo został oszacowany przy użyciu algorytmu, który przelicza objętość MBL (ml) na wagi użyteczności EQ-5D. Biorąc pod uwagę fakt, iż w ramach badań klinicznych LIBERTY oceniano jakość życia pacjentek z zastosowaniem kwestionariusza UFS-QOL i HR-QOL zasadnym wydaje się, aby w analizie podstawowej użyteczności stanu zdrowia oszacowano z wykorzystaniem mapowania wyników uzyskanych przez pacjentki w kolejnych punktach czasowych obserwacji dla powyższych kwestionariuszy do wartości indeksu EQ-5D. Proszę o uzasadnienie przyjętej metodyki szacowania użyteczności leczenia Ryeqo;*

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że pierwszorzędnym punktem końcowym badań LIBERTY była objętość utraty krwi (MBL), która obok bólu jest podstawowym objawem mięśniaków macicy. Model analizy opiera się na zmapowaniu wykorzystywanego w badaniach klinicznych kwestionariusza UFS-QOL do wartości indeksu EQ-5D i powiązaniu tego ostatniego ze zmianą MBL. Ponieważ w badaniach LIBERTY pomiar MBL był podstawowym monitorowanym punktem końcowym, wydaje się, że przyjęte przez autorów modelu podejście wykorzystania tego parametru do oszacowania wagi użyteczności EQ-5D jest najbardziej wiarygodne.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- Zgodnie z ChPL Ryeqo: „Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia. U niektórych kobiet leczonych produktem leczniczym Ryeqo, u których na początku leczenia stwierdzono prawidłową gęstość mineralną kości (BMD), odnotowano ubytek masy kostnej wynoszący > 3-8%. Dlatego po pierwszych 52 tygodniach leczenia zaleca się wykonanie DXA w celu sprawdzenia, czy u pacjentki nie występuje niepożądany stopień ubytku BMD, który przewyższa korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Ryeqo”. W związku z powyższym zdaniem Agencji aspekt ten powinien być uwzględniony w analizie, np. w ramach kosztu monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Proszę o odniesienie się do tego zagadnienia.*

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia AE, zgodnie z sugestiami Agencji uwzględniono koszt densytometrii w monitorowaniu leczenia. Jednocześnie zwracamy uwagę, że ubytek masy kostnej obserwowany w badaniu klinicznym nie wymagał podjęcia leczenia.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

5) Analiza podstawowa zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- Przedstawiony model pozwala na zróżnicowanie interwencji chirurgicznych i ich rozkładu. Istnieje osobny rozkład dla pierwszej operacji i osobny rozkład dla ponownej*

operacji. W niniejszym modelu rozkłady operacji nie różnią się pod względem wcześniejszego leczenia. Proszę o uzasadnienie przyjętego podejścia.

Odpowiedź:

Ponieważ nie ma danych pochodzących z piśmiennictwa, pozwalających na wnioskowanie, że wcześniejsze leczenie wpływa na sposób leczenia interwencyjnego, w modelu przyjęto założenie, że rozkłady operacji nie różnią się pod względem wcześniejszego leczenia.

Ad.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

6) Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości testowano wiele parametrów mających potencjalny wpływ na wyniki analizy. Większość alternatywnych założeń została przyjęta arbitralnie i nie przedstawiono dla nich uzasadnienia (tab. 25 AE Wnioskodawcy). Analizy wymagają uzupełnienia w tym zakresie. Niezbędne jest również, w miarę możliwości, przedstawienie wariantów analizy wrażliwości w oparciu o dostępną literaturę.

[REDACTED]

[REDACTED]

Ad.

III. W ramach analizy wpływu na budżet:

7) analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- *Brak jest uzasadnienia dla zakładanego stopnia przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Założenia dotyczące przyszłych udziałów Ryeqo wyznaczono w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań tego leku w Szwecji. Nie przedstawiono jednak argumentów przemawiających za poprawnością wyboru rynku szwedzkiego jako referencyjnego dla rynku polskiego. Zdaniem Agencji, szczególnie ważne jest w tym przypadku wskazanie struktury komparatorów w Szwecji.*

[REDACTED]

[REDACTED]

Ad.

III. W ramach analizy wpływu na budżet:

7) analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- *Nie wskazano, czy oszacowania populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy uwzględniają nowe rozpoznania, czy tylko pacjentki uprzednio zdiagnozowane.*

[REDACTED]

[REDACTED]

Ad.

III. W ramach analizy wpływu na budżet:

7) analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt

4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- Nie wyjaśniono w jaki sposób wyznaczono wariant podstawowy, minimalny oraz maksymalny liczebności populacji pacjentek z mięśniakami macicy (Tab.1 analizy wpływu na budżet).

Odpowiedź:

Algorytm szacunków przedstawiono w arkuszu „Populacja” załączonego dokumentu elektronicznego (Excel BIA).

Ad.

III. W ramach analizy wpływu na budżet:

7) analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- Nie przedstawiono w jaki sposób wyznaczono wariant podstawowy oraz warianty skrajne ($\pm 30\%$) liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (Tab. 6 analizy wpływu na budżet).

Odpowiedź:

[Redacted text]

[Redacted text]

Ad.

IV. W ramach innych założeń:

8) *Analizy, o których mowa w §1, nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Analiza problemu decyzyjnego nie zawiera danych bibliograficznych dla rekomendacji PTGP 2017 i innych wykorzystanych publikacji (np.: Ciebera 2016, Rechberger 2021, Donnez 2016), zaś w analizie klinicznej nie przedstawiono danych bibliograficznych dotyczących badań LIBERTY.

10) *Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie:

- Założenia dotyczące stopnia przejęcia rynku określono na podstawie niepublikowanych danych dla rynku szwedzkiego. Brak dostępu do danych kluczowych dla analizy uniemożliwia weryfikację poprawności przyjętych założeń.*
- Część parametrów analizy ekonomicznej oparto o dane z Clinical Study Report (CSR). Ze względu na to, iż dane te nie są publikowane, nie można zweryfikować zasadności i prawidłowości ich implementacji.*

Odpowiedź:

Uzupełniono brakujące dane z piśmiennictwa.