

Odpowiadając na pismo z dnia 27 lutego 2026 r. (znak: DOWM.4131.4.2026.3.MCz) przedstawiam poniższe wyjaśnienia oraz załączam analizy zawierające uzupełnienia zgodne ze wskazanymi uwagami.

| I. Uwagi do całości analiz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p>1. Analizy nie zachowują spójności w zakresie uwzględnionych komparatorów.</p> <p>Wyjaśnienie: W AKL jako komparator wskazano BSC zdefiniowana jako terapia z wykorzystaniem kwasu folinowego (leukoworyna), tymidyny, dializy nerek, hemoperfuzji, hemofiltracji, wymiany krwi lub osocza lub transfuzji krwi w monoterapii lub w skojarzeniu. Komparatorami, które zostały uwzględnione w AE, były terapia ratunkowa leukoworyną i terapia ratunkowa leukoworyną z dializą. Należy wskazać, że zgodnie z zapisami programu lekowego kryterium kwalifikacji jest „opóźniona eliminacja metotreksatu (...) pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej folinianem wapnia lub kwasem lewofolinowym, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z metodami mechanicznymi (hemodializa, dializa otrzewnowa, hemoperfuzja z węglem aktywnym, przy jednoczesnym intensywnym nawodnieniu oraz alkalizacji moczu)”. Proszę o przeprowadzenie analiz z uwzględnieniem miejsca ocenianej interwencji w ścieżce terapeutycznej zgodnie z zapisami programu lekowego oraz zachowanie spójności w zakresie uwzględnionych komparatorów.</p>                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p><b>Analizy zostały zaktualizowane zgodnie z uwagą.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p>2. Analizy (kliniczna, ekonomiczna i wpływu na budżet) nie zachowują spójności w zakresie populacji docelowej.</p> <p>Wyjaśnienie: Do przeglądu systematycznego AKL wnioskodawcy włączano badania, w których populację stanowili pacjenci leczenia HDMTX (&gt;1 g/m<sup>2</sup>) podawanym w leczeniu każdego nowotworu złośliwego, u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację MTX (DME) lub zagrożonych toksycznością MTX z powodu zaburzeń czynności nerek. Natomiast oszacowania przedstawione w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet odnoszą się do wybranych subpopulacji pacjentów, tj. dzieci i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>), pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, ang. <i>Primary Central Nervous System Lymphoma</i>) i kostniakomięsakiem. Dodatkowo, należy wskazać, że populacja w programie lekowym obejmuje pacjentów, otrzymujących chemioterapię dużymi dawkami metotreksatu bez ograniczenia do konkretnych typów nowotworów. Proszę o zachowanie spójności w zakresie populacji docelowej. Proszę o przeprowadzenie oszacowań uwzględniających populację zgodną z zapisami programu lekowego (tj. uwzględniającą wszystkie subpopulacje, a nie ograniczoną do subpopulacji wybranych przez wnioskodawcę).</p> |
| <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p>W ramach określania populacji docelowej przyjęto podejście polegające na uprzedniej identyfikacji jednostek nowotworowych, w których w praktyce klinicznej stosuje się wysokie dawki metotreksatu (HDMTX). Wynika to z faktu, że wnioskowana populacja nie jest definiowana przez typ nowotworu, lecz przez wystąpienie określonego stanu klinicznego, tj. opóźnionej eliminacji metotreksatu (DME) lub ryzyka toksyczności MTX związanego z zaburzeniami czynności nerek w przebiegu terapii HDMTX. W konsekwencji analizę ograniczono do wskazań, w których HDMTX jest stosowany, gdyż wyłącznie w tych populacjach może wystąpić stan uzasadniający zastosowanie glukarpidazy.</p> <p>W tym celu wykorzystano dane przedstawione w raporcie AOTMiT „Voraxaze (glucarpidase). Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii lekowej nr 33/2023”, obejmujące dane sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia, w których wskazano jednostki chorobowe określone kodami głównymi ICD-10, w ramach których raportowano stosowanie HDMTX. Zgodnie z ww. raportem dominującymi wskazaniami związanymi ze stosowaniem HDMTX były chłoniaki</p>                                                                                                                                                                      |

nieziarnicze, ostra białaczka limfoblastyczna oraz kostniakomięsak, natomiast wskazania inne niż dominujące stanowiły jedynie ok. 3% wszystkich przypadków. Oznacza to, że ok. 97% zastosowań HDMTX koncentrowało się w głównych jednostkach chorobowych uwzględnionych w oszacowaniach, co potwierdza, że wskazania niedominujące mają charakter marginalny z perspektywy całej populacji docelowej. Dodatkowo należy podkreślić, że grupa ze wskazaniami innymi niż dominujące ma charakter heterogeniczny i rozproszony pomiędzy różne rozpoznania i, tj. nie stanowi jednej licznej, pominiętej subpopulacji, lecz obejmuje pojedyncze przypadki różnych nowotworów.

Przyjęte w AE oraz AWB subpopulacje, tj. pacjenci z ALL, NHL/PCNSL oraz kostniakomięsakiem, odpowiadają zatem głównym populacjom, w których w polskiej praktyce klinicznej stosowany jest HDMTX, a tym samym obejmują zasadniczą część chorych potencjalnie narażonych na wystąpienie toksycznych stężeń MTX i konieczność zastosowania glukarpidazy.

Podejście to pozostaje również spójne z charakterystyką populacji uwzględnionych w analizie klinicznej. Pomimo że w przeglądzie systematycznym nie ograniczano populacji wyłącznie do wybranych jednostek chorobowych, w większości włączonych badań wskazywano rodzaj nowotworu, a dominującą grupę stanowili pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi, w tym PCNSL, ostrą białaczką limfoblastyczną oraz kostniakomięsakiem. Pozostałe typy nowotworów stanowiły pojedyncze przypadki. Oznacza to, że dane z badań klinicznych są zgodne z danymi NFZ przedstawionymi w raporcie AOTMiT, tj. zarówno w źródłach klinicznych, jak i w danych rzeczywistej praktyki dominują te same zasadnicze grupy pacjentów.

**W związku z powyższym należy uznać, że oszacowania przedstawione w AE i AWB, odnoszące się do subpopulacji pacjentów z ALL, NHL/PCNSL oraz kostniakomięsakiem, mieszczą się w zakresie definicji populacji docelowej określonej w programie lekowym oraz odzwierciedlają populację, w której w praktyce klinicznej będzie koncentrować się stosowanie ocenianej technologii.**

Jednocześnie Wnioskodawca przyznaje, że nieuwzględnienie pozostałych, rzadziej występujących wskazań stanowi ograniczenie analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, co zostało opatrzone odpowiednim komentarzem w ramach rozdziału dotyczącego ograniczeń analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. Należy jednak podkreślić, że z uwagi na ich marginalny udział w strukturze stosowania HDMTX, a także ich heterogeniczny i jednostkowy charakter, ich pominięcie nie powinno w istotny sposób wpływać ani na kierunek, ani na skalę wyników analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. Uwzględnione w oszacowaniach subpopulacje obejmują bowiem zdecydowaną większość pacjentów, u których może dojść do wystąpienia DME i konieczności zastosowania glukarpidazy.

Dodatkowo w ramach kryteriów włączenia badań w analizie klinicznej dot. populacji, doprecyzowano, że rozpatrywaną populacją są pacjenci, u których zdiagnozowano opóźnioną eliminację MTX (DME) lub zagrożonych toksycznością MTX z powodu zaburzeń czynności nerek pomimo zastosowania standardowej terapii ratunkowej oraz określono wysokie dawki MTX jako  $>0,5 \text{ g/m}^2$ , zgodnie z danymi z literatury przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.

## II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

### Uwaga AOTMiT:

3. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analizy nie są aktualne na dzień składania wniosku, tj. 31.07.2025 r. (data ostatniego wyszukiwania w AKL: 14.02.2025 r., AE: dane źródłowe - 09.04.2025 r., użyteczności - 20.01.2025 r., informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: 19.03.2025 r., wytycznych klinicznych [brak wskazanej daty wyszukiwania], rekomendacji refundacyjnych: 09.04.2025 r., Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków z dnia 19.03.2025 r.). Proszę o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów naukowych, wytycznych klinicznych (m.in. Italian expert consensus 20251, aktualne wersje NCCN) oraz rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku. Proszę również o aktualizację analiz w zakresie rekomendacji refundacyjnych opublikowanych przed datą złożenia wniosku: IQWiG2 (data wydania 15.07.2022 r.).

### Odpowiedź Wnioskodawcy:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analizy zostały zaktualizowane zgodnie z uwagą.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>III. Uwagi do Analizy klinicznej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p>4. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (<b>§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia</b>).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono danych epidemiologicznych dotyczących opóźnionej eliminacji metotreksatu (DME), w tym odnoszących się do populacji polskiej. Wnioskodawca wskazał tylko częstość występowania DME na podstawie Orphanet oraz zapadalność i chorobowość na wybrane typy nowotworów (chłoniaki nieziarnicze, ostra białaczka limfoblastyczna, mięsak kościopochodny) w Polsce. Dodatkowo wnioskodawca przeanalizował częstość występowania nefrotoksyczności wywołanej metotreksatem w wybranych subpopulacjach pacjentów. Należy wskazać, że nefrotoksyczność wywołana AKI nie jest pojęciem tożsamym z DME. Proszę o przedstawienie aktualnych wskaźników epidemiologicznych odnoszących się do wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z DME, dla populacji polskiej, a w przypadku braku takich danych – dla populacji europejskiej.</p> |
| <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p><b>Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana zgodnie z uwagą.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p>5. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (<b>§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie określono sposób finansowania produktów leczniczych zawierających kwas lewofolinowy oraz folinian wapnia. Analiza nie zawiera opisu metod mechanicznych, w tym wskazanych w programie lekowym, tj. hemodializa, dializa otrzewnowa i hemoperfuzja z węglem aktywnym. Proszę o uzupełnienie informacji na temat sposobu i poziomu finansowania wszystkich opcji terapeutycznych potencjalnie możliwych do zastosowania w analizowanej populacji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p><b>Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana zgodnie z uwagą.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p>6. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (<b>§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p>Wyjaśnienie: Do analizy klinicznej włączono badanie OP-07-001 (Ogawa 2024), które nie spełnia kryteriów włączenia pod względem liczby pacjentów leczonych glukarpidazą. Proszę o usunięcie tego badania z analizy klinicznej oraz o aktualizację odpowiednich tabel i wniosków.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Odpowiedź Wnioskodawcy:</b></p> <p><b>Analiza kliniczna została zaktualizowana zgodnie z uwagą.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Uwaga AOTMiT:</b></p> <p>7. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami: parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań w postaci tabelarycznej (<b>§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia</b>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono m.in. wyników w zakresie redukcji stężenia metotreksatu w osoczu z publikacji Vila 2023, redukcji stężenia metotreksatu uzyskanych innymi metodami pomiaru niż HPLC z publikacji Christensen 2012, Buchen 2005 i Svahn 2016, wyników w zakresie poprawy funkcji nerek z publikacji Widemann 2014. Proszę o weryfikację w tym zakresie wszystkich badań i wyników włączonych do przeglądu i odpowiednie uzupełnienie.

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Przeprowadzono ponowną weryfikację wszystkich badań oraz wyników włączonych do przeglądu w ramach analizy klinicznej i uzupełniono brakujące wyniki z publikacji Vila 2023 w zakresie redukcji stężenia metotreksatu oraz z publikacji Widemann 2014 w zakresie poprawy funkcji nerek.

W odniesieniu do wyników redukcji stężenia MTX uzyskanych metodami innymi niż HPLC z publikacji Christensen 2012, Buchen 2005 i Svahn et al. należy wyjaśnić, że ich nieuwzględnienie wynikało z przyjętego podejścia metodologicznego opisanego w analizie klinicznej, zgodnie z którym pierwszeństwo nadano oznaczeniom wykonanym metodami chromatograficznymi (HPLC) – odstępstwem od tego podejścia była sytuacja, w której nie określono jaką metodą oceniano próbki w badaniu lub jeśli testy immunoenzymatyczne były jedyną metodą pomiaru stężeń MTX. Takie podejście wynika z faktu, że w testach immunoenzymatycznych obserwuje się znaczną reaktywność krzyżową przeciwiał MTX z DAMPA, co powoduje przeszacowanie stężeń MTX w surowicy. Oznacza to, że testy immunoenzymatyczne mogą wykazywać wyższe stężenia MTX niż rzeczywiste i tym samym zakłócać wyniki dotyczące skuteczności GLU względem zdolności do obniżania stężeń MTX. Zarówno ChPL Voraxaze, jak i wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie HPLC jako odpowiedniej i bardziej wiarygodnej metody oznaczania stężenia MTX po podaniu glukarpidazy.

**IV. Uwagi do Analizy Ekonomicznej**

**Uwaga AOTMiT:**

8. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń na podstawie których dokonano oszacowań (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

- a) Długość pobytu na ICU oszacowano na podstawie publikacji Demiralp 2019 której wyniki mogą nie być adekwatne dla wnioskowanej (Polskiej) populacji.
- b) Dane dotyczące śmiertelności szpitalnej oszacowano na podstawie na podstawie publikacji Demiralp 2019 której wyniki mogą nie być adekwatne dla wnioskowanej (Polskiej) populacji.
- c) Dane dotyczące śmiertelności związanej z dializą oszacowano na podstawie na podstawie publikacji Demiralp 2019 której wyniki mogą nie być adekwatne dla wnioskowanej (Polskiej) populacji.
- d) Założenie, że wszyscy pacjenci w modelu po 12 miesiącach przechodzą do stanu zgon, wyzdrowieli lub wymagają przeszczepu przyjęto arbitralnie nie opierając go na dowodach naukowych.
- e) Do zdigitalizowanych danych dot. przeżycia zastosowano model Weibulla, nie testując alternatywnych modeli parametrycznych. Należy przeprowadzić dobór modelu parametrycznego (co najmniej na podstawie parametrów dopasowania i wizualnej oceny dopasowania poszczególnych modeli).
- f) Badania wykorzystane do oszacowania efektów długoterminowych pochodzą z wyszukiwania niesystematycznego. Wnioskodawca deklaruje przeszukanie PubMed oraz Google Scholar, w analizach nie przedstawiono jednak zastosowanych kwerend wyszukiwania oraz procesu doboru publikacji (wg PRISMA).

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Odnosząc się do podpunktów a), b) i c) – dane dotyczące długości pobytu na ICU, śmiertelności szpitalnej oraz śmiertelności związanej z dializą, które zostały zaczerpnięte z publikacji Demiralp 2019, nie odnoszą się bezpośrednio do populacji polskiej, co stanowi ograniczenie analizy i zostało opatrzone odpowiednim komentarzem w ramach rozdziału dotyczącego ograniczeń analizy ekonomicznej. Jednocześnie należy wskazać, że brak jest alternatywnych źródeł danych pochodzących z polskiej praktyki klinicznej, które dostarczałyby spójnych i kompleksowych danych dla wszystkich

analizowanych parametrów, w szczególności w kontekście stosowania glukarpidazy. **W związku z powyższym, wykorzystanie danych z publikacji Demiralp 2019 uznano za najbardziej adekwatne dostępne podejście.**

**Odnosząc się do podpunktu d)** – przyjęte założenie, że wszyscy pacjenci w modelu po 12 miesiącach przechodzą do stanu zgon, wyzdrowieli lub wymagają przeszczepu, jest **spójne z obserwacjami z publikacji Demiralp 2019**, w której dla żadnego z pacjentów nie odnotowano hospitalizacji przekraczających 12. miesięcy.

**Odnosząc się do podpunktu e)** – **dobór rozkładu parametrycznego został przeprowadzony poprzez porównanie kilku alternatywnych modeli, zarówno na podstawie wskaźników dopasowania (AIC/BIC), jak i oceny wizualnej dopasowania krzywych przeżycia.** Szczegółowe wyniki tego procesu, w tym wykresy dopasowanych funkcji parametrycznych oraz tabelaryczne zestawienie wartości wskaźników statystycznych dla poszczególnych rozkładów, przedstawiono w aneksie do analizy ekonomicznej (rozdział 16.3.). Chociaż w części analiz alternatywne funkcje parametryczne charakteryzowały się nieznacznie niższymi wartościami AIC/BIC, obserwowane różnice były niewielkie i nie wskazywały na jednoznaczną przewagę któregoś z rozkładów. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto rozkład Weibulla, który zapewniał akceptowalne dopasowanie zarówno w ocenie wizualnej, jak i statystycznej.

**Odnosząc się do podpunktu f)** – w aneksie do analizy ekonomicznej (rozdział 16.4.) przedstawiono odpowiednie kwerendy wyszukiwania zastosowane w celu odnalezienia badań służących do oszacowania efektów długoterminowych.

**Uwaga AOTMiT:**

9. Dokument elektroniczny nie pozwala na powtórzenie wszystkich kalkulacji (**§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Model ekonomiczny wykonano wykorzystując język programowania R. Aby wyniki modelu były możliwe do odtworzenia niezależnie od konfiguracji środowiska należy zaimplementować reprodukcyjne środowisko (np. z wykorzystaniem pakietu *renv*).

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

**Zalecenie dotyczące zapewnienia odtwarzalności środowiska zostało uwzględnione. Zweryfikowano wszystkie pakiety wykorzystywane w modelu oraz uzupełniono wymagane zależności.**

**Uwaga AOTMiT:**

10. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowań w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka (**§ 5 ust. 5 Rozporządzenia**).

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

**Analiza ekonomiczna została zaktualizowana zgodnie z uwagą.**

**Uwaga AOTMiT:**

11. Nie przedstawiono oszacowań wynikających z artykułu 13 ust. 3 UoR (**§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania, w którym wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, w związku z zachodzącą okolicznością, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej komparatorem było najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które nie stanowi odrębnej technologii medycznej w rozumieniu ustawy o refundacji, lecz element standardowego postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu. BSC nie spełnia zatem kryterium technologii „dotychczas refundowanych w danym wskazaniu”, o którym mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym nie zachodzą przesłanki określone w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a tym samym brak jest podstaw do przedstawienia oszacowań, o których mowa w tym przepisie.

#### V. Uwagi do Analizy Wpływu na Budżet

##### Uwaga AOTMiT:

12. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[Redacted text]

Ponadto, w oszacowaniach populacji docelowej uwzględniono wybrane subpopulacje pacjentów (z ALL, NHL i kostniakomięsakiem). Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego populacja docelowa nie jest ograniczona do ww. subpopulacji pacjentów. Proszę o przeprowadzenie oszacowań uwzględniających populację docelową wskazaną we wniosku.

##### Odpowiedź Wnioskodawcy:

[Redacted text]

W odniesieniu do uwagi dotyczącej zakresu populacji docelowej należy wskazać, że odpowiednie uzasadnienie przyjętych założeń, w tym ograniczenia analizy do wybranych subpopulacji (ALL, NHL, kostniakomięsak), zostało przedstawione powyżej w odpowiedzi na uwagę nr 2.

##### Uwaga AOTMiT:

13. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przekazany model analizy wpływu na budżet płatnika publicznego nie daje możliwości modyfikacji jego struktury – dane wejściowe są przepisane z modelu analizy ekonomicznej, co skutkuje brakiem możliwości weryfikacji powiązań pomiędzy wartościami modeli.

Proszę o dostarczenie dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji.

##### Odpowiedź Wnioskodawcy:

W modelu analizy wpływu na budżet została uwzględniona możliwość zmiany parametrów kosztowych mających wpływ na wyniki analizy. Parametry związane ze skutecznością wynikające z modelowania ekonomicznego zostały jedynie zestawione w arkuszach inputowych ze względu na brak możliwości zmiany konstrukcji modelu ekonomicznego z pozycji modelu analizy wpływu na budżet. W analizie wpływu na budżet w analizie wrażliwości uwzględniono parametry, które

mają największy wpływ na wyniki analizy. Arkusz z parametrami wejściowymi uporządkowano, dodając odpowiednie adnotacje związane z możliwością modyfikacji ich parametrów i ich źródeł.

#### IV. Źródła informacji

**Uwaga AOTMiT:**

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

Wyjaśnienie: W APD powoływano się na wytyczne NCCN bez wskazania numeru wersji. Ze względu na to, że NCCN dokonuje częstych aktualizacji swoich wytycznych, informacja o numerze wersji bądź dacie wydania jest kluczowa.

Proszę o doszczegółowienie, na które wersje wytycznych NCCN powoływano się w analizach.

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

**Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana zgodnie z uwagą.**