



Warszawa 22 października 2015 r.

Pan  
Wojciech Matuszewicz  
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
ul. Krasickiego 26  
02-611 Warszawa

Dotyczy: przekazania uwag do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla leku Adcetris® opublikowanej w BIP AOTMiT.

*Szanowny Panie Prezesie,*

W odpowiedzi na pismo z dnia 16 października 2015 r., znak AOTM-OT-4351-39)/AKa/2015 dotyczące przekazania analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymab vedotin; EAN: 5909991004545) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, 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. Nr 122, poz. 969 z późn. zm.) przekazuję w formie papierowej (wraz z załącznikiem w formie elektronicznej) uwagi do otrzymanej analizy.

*Marek Wleklík*

Marek Wleklík  
*Marek Wleklík*  
Osoba upoważniona do reprezentowania

Załączniki: uwagi do AWA AOTMiT w formie papierowej i elektronicznej

Takeda Polska Sp. z o. o.  
Al. Jerozolimskie 146 A  
02-305 Warszawa  
Polska

T +48 22 608 13 00  
F +48 22 608 13 03  
www.takeda.com.pl

Rejestr: Sąd Rejonowy dla m.st. Warszawy,  
XII Wydział Gospodarczy KRS: 0000237611  
NIP: 5262868535  
Kapitał Zakładowy 81.000,00 PLN

**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>	AOTMiT-OT-4351-39/2015
<b>Tytuł:</b>	Wnioski o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

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. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**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:** .....

Marek Wleklík.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

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

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> 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 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 2015, poz. 581),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015, poz. 581), 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 (/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.

Jestem zatrudniony w Takeda Polska Sp. z o.o. na stanowisku Dyrektora Działu Rozwoju i Wspierania Rynku.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 ..... 22.10.2018 ..... 

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 15-16.	<p><b>Komentarz dot. warunków dopuszczenia do obrotu i konstrukcji badania:</b> Sytuacje, w których lek jest dopuszczany do obrotu w trybie warunkowym opisuje Rozporządzenie Komisji Europejskiej nr 507/2006 z 29 marca 2006 roku, zgodnie z którym muszą być spełnione dwa podstawowe wymagania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lek jest przeznaczony do stosowania u chorych, którzy znajdują się w stanie bezpośredniego zagrożenia utraty życia bądź zdrowia, a ich stan kliniczny opisywany jest określeniem „pilnej, niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej”. Oznacza to, że w ich stanie klinicznym nie istnieją żadne metody leczenia o udowodnionej naukowo skuteczności, co przekłada się na brak zarejestrowanych i rekomendowanych standardów postępowania.</li> <li>2. Pomimo że dane, na których oparta jest opinia w sprawie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, mogą być mniej kompletne, stosunek korzyści do ryzyka, jak określono w art. 1 pkt 28 lit. a) dyrektywy 2001/83/WE, powinien być dodatni. Ponadto korzyści dla zdrowia publicznego wynikające z natychmiastowej dostępności na rynku produktu leczniczego, którego to dotyczy, powinny przewyższać ryzyko związane z faktem, że wciąż wymagane są dodatkowe dane.</li> </ol> <p>Oba ww. warunki zostały spełnione w przypadku brentuksymabu vedotin, którego rejestracja zapewniła dostęp do pierwszej opcji terapeutycznej o potwierdzonej skuteczności we wnioskowanych wskazaniach klinicznych. Badanie zostało zaprojektowane w schemacie jednoramiennym z uwagi na charakter populacji silnie przeleczonej wieloma schematami chemioterapii przed włączeniem do badania oraz brakiem skutecznej alternatywy terapeutycznej. W tej sytuacji zaprojektowanie badania z grupą kontrolną (<i>a priori</i> zdefiniowaną jako nieskuteczną) było niemożliwe ze względów etycznych oraz formalnych (Deklaracja Helsińska). EMA nie zakwestionowała braku badań kontrolowanych na etapie rejestracji, nie wymaga ich również po dopuszczeniu do obrotu na etapie uzupełniania dokumentacji.</p>
Str. 18	<p><b>Komentarz dot. wnioskowanego wskazania i warunków refundacji:</b> Jak słusznie wskazano aktualnie uzgodniona w ramach korespondencji z MZ treść Programu Lekowego znosi kryterium wiekowe przy kwalifikacji chorych do terapii, umożliwiając wdrożenie leczenia u pacjentów niezależnie od statusu wiekowego. Pierwotny projekt Programu Lekowego zakładał możliwość kwalifikacji pacjentów od 12 r.ż., co wprowadzone zostało na wyraźną prośbę Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej – prof. Jerzego Kowalczyka (pismo skierowane do MZ znak: NO/09/22-148/13) i jest zgodne z populacją docelową badania rejestracyjnego. Przypadki, w których chłoniak Hodgkina czy chłoniak anaplastyczny jest diagnozowany u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. mają charakter sporadyczny. Sytuacje, w których przypadki te należą do postaci nawrotowych lub opornych i wymagają wdrożenia terapii III lub kolejnej linii (a zatem zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) należą do przypadków jeszcze rzadszych. Zgodnie z oszacowaniami epidemiologicznymi przedstawionymi w analizie wpływu na budżet przewiduje się 7 takich pacjentów w przyjętym horyzoncie czasowym. Diagnoza opornej lub nawrotowej postaci choroby u dzieci poniżej 12 r. ma charakter kazuistyczny.</p> <p>Tym samym zniesienie kryterium wiekowego nie obciąża budżetu płatnika publicznego, zabezpiecza natomiast dostęp do terapii w sytuacji, w której wyczerpane zostały inne linie leczenia, dając możliwość klinicystom wdrożenia właściwego leczenia.</p>
Str. 23-25	<p><b>Komentarz dot. liczebności populacji wnioskowanej:</b> Dane przekazane do AOTMIT przez Narodowy Fundusz Zdrowia wskazują na</p>

znaczny rozrzut liczby chorych z rozpoznaniem zgodnym z wnioskowanym, u których stosowano CHEM+/-RT i przeszczepienie komórek szpiku kostnego. Wg oszacowań przekazanych przez NFZ w latach 2008-2014 liczba unikatowych PESEL otrzymujących ww. leczenie mieściła się w zakresie 600-1400 z tendencją spadkową na przestrzeni kolejnych lat. Wynika to przede wszystkim ze spadku liczby chorych leczonych chemioterapią – w roku 2008 zareportowano 1 363 takich pacjentów, a w roku 2014 już tylko 519 – ponad dwukrotnie mniej. Również liczba chorych poddanych radioterapii uległa istotnemu spadkowi w kolejnych latach. Jednocześnie dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują jednoznacznie, że liczba przypadków ICD 10 C81 oraz C84.5 w kolejnych latach jest względnie stała (nie odnotowano analogicznego do danych NFZ spadku chorobowości). Nie jest zatem do końca jasne w świetle danych NFZ z czego wynika spadek – ponad dwukrotny – liczby pacjentów stosujących chemioterapię i radioterapię. Prawdopodobnie może być on odzwierciedleniem:

1. Sposobu rozliczania w ramach JGP chemioterapii oraz radioterapii wpływającego na zakres informacji sprawozdawanych do bazy danych NFZ. Zgodnie z komunikatem NFZ w trakcie hospitalizacji w celu wykonania zabiegu chemioterapii lub radioterapii kodowanie może odbywać się za pomocą kodów Z50.0 oraz Z51.1. Zgodnie z wytycznymi dla świadczeniodawców „kody Z51.0 Seanse radioterapii lub kody Z51.1 - Cykle chemioterapii nowotworów, winny być wskazane jako **rozpoznanie podstawowe** w odniesieniu do pacjentów, u których przyjęcie ma na celu wykonanie zabiegu radioterapii lub chemioterapii”. Jednocześnie wykazywanie kodu ICD-10 odpowiadającego konkretnym rodzajom nowotworów jako rozpoznanie zasadnicze u pacjenta otrzymującego radioterapię lub chemioterapię jest niezgodne z zasadami kodowania.
2. Mnogości i tym samym trudności w określeniu wszystkich schematów chemioterapii (zgodnie z danymi NFZ ok 80% schematów stosowanych we wnioskowanych wskazaniach to tzw. „inne” schematy, których nie da się jednoznacznie zdefiniować).

W świetle zaobserwowanej znaczącej rozbieżności pomiędzy danymi historycznymi NFZ (znaczący spadek stosowania chemioterapii oraz radioterapii na przestrzeni lat 2008-2014) oraz danymi KRN (względnie stała liczba diagnozowanych rok rocznie przypadków chorobowych w analogicznym okresie) należy mieć na uwadze, że dane NFZ cechują **znaczne ograniczenia, a ich interpretacja powinna być traktowana z dużą ostrożnością.**

W najnowszej pracy opublikowanej z końcem września 2015, autorstwa pani dr Paszkiewicz-Kozik oraz prof. Jana Walewskiego przedstawione zostały oszacowania populacji w pełni zgodnej z wnioskowaną populacją (Onkologia w praktyce klinicznej, 2015, tom 11, numer 4, strona 203). Wg wyliczeń przedstawionych w publikacji **chorzy z nawrotami po przeszczepie i leczeniu konsolidującym oraz chorzy oporni na leczenie reindukcyjne stanowią grupę około 150 chorych niewyleczonych.** Są to zatem szacunki spójne z oszacowaniami przedstawionymi w analizie wpływu na budżet i te stanowią wariant najbardziej prawdopodobny. Potwierdza to **także opinia eksperta zawarta w AWA na stronie 98, zgodnie z którą roczna liczba zachorowań wynosi ok 1000 nowych przypadków, a postać nawrotowa lub oporna stwierdza się u ok. 30%.**

W publikacji „Praktyka hematologiczna” pod redakcją Jędrzejczak, Robak, Podolak-Dawidziak (Termedia 2015) w rozdziale 19 dotyczącym chłoniaka Hodgkina podano: **„W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczbę nowych zachorowań na HL szacowano na 700-800 rocznie. Najnowsze dane uzyskane z kart statystycznych zgłaszanych do Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują na znacznie wyższą, bo wynoszącą ok. 2300, roczną zachorowalność”.**

W tym kontekście oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet mają charakter konserwatywny.

Str. 30  
Tabela 12

**Komentarz dot. opinii eksperta**

W cytowanym fragmencie opinii eksperta klinicznego wymienione alternatywne metody terapeutyczne dotyczą II linii terapii, a zatem sytuacji klinicznej, która nie

	<p>odpowiada wnioskowanemu wskazaniu tj. III i kolejnych linii leczenia. W kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu II linii leczenia brak jest standardów postępowania określonych przez wytyczne i klinicystów za terapie o udowodnionej skuteczności, za wyjątkiem brentuksymabu vedotin.</p>
<p>Str. 38 Tabela 16</p>	<p><b>Komentarz dot. wyboru komparatorów</b> W komentarzu dotyczącym wyboru komparatorów wskazano schematy leczenia rekomendowane przez NCCN 2015 w II linii terapii, a zatem na wcześniejszym niż wnioskowane wskazanie etapie leczenia – <u>nie mogą one zatem stanowić komparatora dla brentuksymabu vedotin.</u></p>
<p>Str. 61</p>	<p><b>Komentarz dot. interpretacji wyniku dla mediany OS</b> Skuteczność brentuksymabu vedotin została potwierdzona na podstawie wyników dla twardych punktów końcowych. Wynik wskazujący na brak osiągnięcia <b>mediany przeżycia całkowitego</b> (mOS) w badaniu rejestracyjnym (Younes 2012) <b>oznacza w praktyce, że w momencie publikacji wyników ponad połowa chorych biorących udział w badaniu nadal żyła.</b> Dalsze obserwacje chorych (Gopal 2015) pozwoliły na określenie mediany przeżycia całkowitego na poziomie 40,5 m-ca co daje w porównaniu z grupą historyczną (Arai 2013) <b>ponad 2,5 krotny wzrost długości przeżycia chorych leczonych brentuksymabem vedotin w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię (40,5 m-ca vs. 16 m-cy).</b></p>
<p>Str. 79</p>	<p><b>Komentarz dot. wiarygodności uzyskanych wyników</b> W ocenie jakości uzyskanych wyników Agencja wskazuje na <b>dostępność danych dla twardych punktów końcowych umożliwiających wnioskowanie z zakresu wpływu ocenianej technologii na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).</b> Podniesiona została natomiast kwestia braku wiarygodności danych z uwagi na fakt, iż źródłem ich są badania o niskiej ocenie GRADE. System oceny GRADE z założenia nie daje możliwości wysokiej oceny badań jednoramiennych. Te z kolei stanowią jedyne dostępne źródło wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii. Wynika to z charakteru jednostki chorobowej – lek ma status leku sierocego i również EMA w swoim komentarzu dotyczącym procesu rejestracyjnego nie podnosi konieczności przeprowadzania badań z grupą kontrolną, uznając dane z badań jednoramiennych za wystarczające źródło informacji o efektywności klinicznej leku. Ponadto należy zauważyć, że dane włączone do przeglądu odpowiadają lepiej faktycznej praktyce klinicznej niż wyniki prób eksperymentalnych takich jak RCT. <u>Rzeczywista skuteczność kliniczna</u> leku pozwala określić, że w warunkach pozaeksperymentalnych oceniana interwencja wykazuje korzystny wpływ na twarde punkty końcowe (praca Zinzani 2015).</p>
<p>Str. 91 Tabela 50</p>	<p><b>Komentarz dot. oszacowania ICUR bez RSS</b> W przedstawionym zestawieniu tabelarycznym nie wskazano źródła użytych w kalkulacjach wartości QALY – nie są one spójne z załączonymi w modelu danymi, co do wiarygodności których Agencja nie zgłaszała uwag. W konsekwencji oszacowania ICUR przedstawione przez Agencję różnią się względem wartości wynikowych możliwych do oszacowania przy pomocy modelu. Przykładowo w terapii chłoniaka Hodgkina zastosowanie kolejno BV, CHEM+/-RT+/-allo-SCT, BEN+/-RT+/-allo-SCT związane jest z uzyskiem QALY na poziomie 3,56; 2,44 oraz 2,12 (analogicznie do wartości z tabeli 44. AWA). Prawidłowe wartości ICUR (<u>wariant bez RSS</u>) dla porównania BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT to 137 555 PLN/QALY oraz vs BEN+/-RT+/-allo-SCT 126 282 PLN/QALY. W wariantcie z RSS wartości te są na poziomie ustawowego progu opłacalności.</p>
<p>Str. 91-92</p>	<p><b>Komentarz dot. oszacowania wartości cen leku w oparciu o art.13 ust 3 Ustawy wykonanych przez Agencję</b> Wymogi dotyczące kalkulacji ceny zbytu netto (tzw. „ceny progowej”) w sytuacji braku badań randomizowanych, wynikają z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Szczegółowo do zapisów tych odnosi się akt wykonawczy ustawy – Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wniosku o objęcie refundacją. W myśl ust 6 pkt 3, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3, kalkulację ceny</p>

	<p>progowej dokonuje się na podstawie wartości CUR w ten sposób, aby iloraz kosztu do efektów zdrowotnych wnioskowanej technologii, nie był wyższy od tego ilorazu dla technologii opcjonalnej. Oszacowań takich dokonano w analizie ekonomicznej załączonej do wniosku.</p> <p>W analizie weryfikacyjnej Agencja dokonała niezależnych kalkulacji ceny progowej zgodnie z art. 13.3 ust 3 odnosząc się bezpośrednio do zapisów ustawy, a nie do aktu wykonawczego Ustawy tj. Rozporządzenia. W samej ustawie zapis dotyczący ceny progowej mówi, że „urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt stosowania technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Pod uwagę w oszacowaniach ceny progowej nie został zatem wzięty iloraz kosztów do efektów zdrowotnych, a jedynie same koszty stosowania technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej. W praktyce ten sposób kalkulacji ceny progowej jest równoznaczny ze sposobem szacowania ceny progowej w przypadku zastosowania techniki minimalizacji kosztów. Technika ta jest słuszna, gdy spełnione jest założenie, że pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną brak jest różnic w wynikach zdrowotnych. Nie jest to zatem sytuacja zgodna z ocenianym przypadkiem, w którym <u>porównywane technologie zasadniczo różnią się wynikami zdrowotnymi (ponad 2,5-krotna różnica we wpływie na przeżycie całkowite na korzyść brentuksymabu vedotin: 40,5 vs 16 miesięcy)</u>. W analizach załączonych do wniosku zastosowano technikę kosztów-użyteczności, co Agencja uznała za słuszne podejście metodyczne i nie kwestionowała takiego wyboru analitycznego. Do sposobu kalkulacji ceny progowej w przypadku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów odnosi się ust. 4 Rozporządzenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe cena progowa powinna zostać skalkulowana zgodnie z zapisami aktu wykonawczego ustawy na podstawie wartości CUR.</p>
Str. 103	<p><b>Komentarz dot. rekomendacji refundacyjnych</b></p> <p>W przeglądzie rekomendacji refundacyjnych w podsumowaniu mowa o „2 rekomendacjach pozytywnych i 4 negatywnych dla BV w HL”. Liczba negatywnych rekomendacji powinna być pomniejszona o 2, ponieważ z opisu wynika, że „podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniego wniosku”. W związku z tym nie było procesu decyzyjnego opartego na jakiegokolwiek analizie, a o wyniku zdecydowały względy proceduralne.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### 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

<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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<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.