



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4350.9.2017
<b>Tytuł:</b>	<p>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i>), we wskazaniu: Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;</li><li>• astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.</li></ul>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. 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:**

..... *Marcin Sejda* .....

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

.....

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

<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

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

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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.

.....

.....

.....

.....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

.....  
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl .....

05 07 2017

*Gołyska*

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p><b>Numer</b> * (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>Rozdz.12, str.94</p>	<p>leku w obydwu przypadkach są zdecydowanie wyższe po stronie preparatu Acarizax. Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności wnioskowanej technologii i SCIT, pomimo braku badań RCT bezpośrednio porównujących te interwencje. Ponadto wątpliwości analityków Agencji budzi</p> <p>Rzeczywiście, <b>głównym ograniczeniem analizy CMA</b> jest brak badań bezpośrednio porównujących rozpatrywane opcje terapeutyczne (SLIT vs SCIT) oraz brak wiarygodnych badań RCT po stronie komparatora (Novo-Helisen Depot) uniemożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej.</p> <p>Niemniej jednak należy zauważyć, iż przyjęcie w ramach analizy ekonomicznej porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu ACARIZAX® i SCIT opiera się na dowodach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W sytuacji braku homogennych i istotnych danych klinicznych po stronie starych leków SCIT (NHD), porównanie wyników badań z podobną metodologią może zostać przeprowadzone, jak zostało to przedstawione w publikacji Mosbech 2014<sup>6</sup>, w której badanie dla SLIT porównane zostało z badaniami dla dwóch SCIT z podobnymi kryteriami wyboru. Na podstawie podobieństw w metodyce badań, populacji pacjentów i ogólnych kryteriach selekcji, badanie Mosbech wykazuje porównywalny efekt i brak różnicy istotnej statystycznie między SLIT a SCIT.</li> <li>• Publikacja Nelson 2015<sup>7</sup> wskazuje, iż porównanie produktów do immunoterapii wywołanej pyłkami traw wykazuje porównywalne zmniejszenie objawów alergicznych i dodatkowego stosowania leków dla SLIT i SCIT w pierwszym okresie pylenia.</li> </ul> <p>oraz jest <b>podejściem wysoce konserwatywnym</b>, gdyż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tabletki SLIT wydają się być opcją terapeutyczną, która najlepiej pasuje do preferencji pacjentów biorąc jednocześnie pod uwagę skuteczność i dowody dostępnych opcji terapeutycznych.</b> Natomiast leczenie HDM SCIT jest ponadto uważane za niewygodne dla pacjenta z powodu konieczności udania się do specjalistycznego ośrodka w celu otrzymania iniekcji. Według niemieckiego badania (Sondermann 2011) 69,5% pacjentów uważa SCIT za zbyt czasochłonne, natomiast 42,7% pacjentów stwierdziło, że SCIT jest trudne do wprowadzenia w codziennym życiu.</li> <li>• Leczenie HDM SCIT niesie ze sobą ryzyko wywołania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych, dlatego immunoterapia podskórna wymaga podawania przez wykwalifikowany personel medyczny, z kolei <b>leczenie produktem ACARIZAX® daje możliwość stosowania w warunkach domowych</b>, ponieważ jego profil bezpieczeństwa <b>został kompleksowo oceniony</b>. Leczenie produktem ACARIZAX® powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu chorób alergicznych. Zaleca się, aby pierwsza dawka liofilizatu doustnego była przyjęta przez pacjenta pod nadzorem medycznym, oraz aby pacjent był obserwowany przez co najmniej pół godziny w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych działań niepożądanych.</li> <li>• Lek ACARIZAX® posiada udowodniony, korzystny profil bezpieczeństwa, z występującymi łagodnymi miejscowymi odczynami alergicznymi w pierwszych dniach leczenia. Większość zaobserwowanych w następstwie podania leku ACARIZAX® działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym i przejściowym charakterem oraz zniknęła samoistnie po 1-2</li> </ul>

<sup>6</sup> Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Holger Mosbech, Regina Deckelmann, Frederic de Blay, Elide Anna Pastorello, Ewa Trebas-Pietras, Luis Prieto Andres, Inga Malcus, Christian Ljørring, Giorgio Walter Canonica. s.l. : J Allergy Clin Immunol, 2014.

<sup>7</sup> Nelson et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3: 256-66

	<p>tygodniach leczenia. Działania niepożądane występowały natychmiast po podaniu tabletek i trwały od kilku minut do kilku godzin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ocenianą interwencją</b> natomiast zaobserwowano dramatycznie większą częstość występowania reakcji systemowych obserwowana w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych/iniekcję)</li> <li>• SLIT cechuje <b>bardziej korzystny profil bezpieczeństwa</b> w porównaniu do SCIT, co zostało potwierdzone w <b>badaniu „real life”</b> prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Francji, Niemczech oraz Hiszpanii, którego wyniki zostały opublikowane w 2016 roku<sup>8</sup>. Do badania włączono 4316 pacjentów (co korespondowało z 4363 trwającymi kursami AIT). Odnotowano wystąpienie 109 reakcji systemowych, u 90 pacjentów (2,1%) odnotowano wystąpienie co najmniej 1 reakcji systemowej. Najwięcej reakcji wystąpiło u pacjentów otrzymujących SCIT (89%, n=97).</li> </ul> <p>W oparciu o powyższe dane można wnioskować, iż głównym ograniczeniem niniejszej analizy ekonomicznej jest brak uwzględnienia <b>preferencji pacjentów</b> i tym samym prawdopodobnego <b>wyższego odsetka pacjentów kontynuujących terapię</b> (<i>persistent</i>) oraz <b>wyższej oceny jakości życia</b> w przypadku leczenia produktem ACARIZAX<sup>®</sup> zamiast SCIT. Dodatkowym poważnym ograniczeniem jest przyjęcie identycznego profilu bezpieczeństwa, gdyż ewentualne uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób znaczący zwiększyć koszty po stronie komparatora (SCIT) i tym samym zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT.</p> <p>Ewentualne wprowadzenie zmian w modelu w zakresie poziomu <i>persistent</i> oraz bezpieczeństwa terapii powinno spowodować znaczący wzrost uzyskiwanych efektów terapeutycznych po stronie interwencji i tym samym w sposób zdecydowany zwiększyć jakość życia pacjentów z HDM. W konsekwencji, terapia z udziałem produktu ACARIZAX<sup>®</sup> mogłaby się okazać <b>opcją dominującą</b> - strategią tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem.</p>
Rozdz.12, str.94	<p>badan RCT bezpośrednio porównujących te interwencje. Ponadto wątpliwości analityków Agencji budzi przyjęcie założenia, że terapia preparatem Acarizax trwa 3 lata, natomiast okres leczenia za pomocą SCIT – 5 lat, co nie jest zgodne z ChPL poszczególnych leków i ma znaczący wpływ na wyniki. Skrócenie w ramach analizy wrażliwości terapii SCIT do 3 lat powoduje, że preparat Acarizax staje się nieopłacalny w porównaniu z Novo-Helisen Depot. Dużą niepewnością obarczone jest również założenie o średniej odległości miejsca</p> <p>NHD zaleca się zwykle przez okres 3 lata (ChPL dla NHD), ale ChPL stwierdza również możliwość przedłużenia leczenia pacjenta do jednego roku po pełnym ustąpieniu objawów. Jest to także zgodne z międzynarodowymi wytycznymi wskazującymi, iż czas trwania leczenia powinien wynosić minimum 3 lata aż do 5 lat w celu uzyskania lepszych wyników (ICON, 2017), co potwierdza publikacja Jutel 2015<sup>9</sup> stwierdzająca, że zwykle czas trwania AIT wynosi od 3 do 5 lat.</p> <p>Zgodnie z zasadami immunoterapii swoistej<sup>10</sup> decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu SCIT należy podjąć dopiero po upływie 3-5 lat stosowania, gdyż krótszy czas stosowania wiąże się z krótszym okresem bezobjawowym. W zakresie immunoterapii podjęzykowej należy stosować schemat zalecany przez producenta<sup>10</sup>.</p> <p>Dodatkowo na forum ekspertów<sup>11</sup> <b>prof. B. Samoliński</b> w odpowiedzi na pytanie 12 dotyczące możliwości kontynuacji AIT dłużej niż 5 lat, u pacjenta skutecznie leczonego immunoterapią na roztocze, stwierdza:</p> <p><b>Prof. B. Samoliński:</b> <i>Nie widzę powodu, dla którego mielibyśmy przerwać odczulanie. Oczywiście jest taka grupa pacjentów, którzy się tego leczenia domagają. Uważają, że im to na tyle pomogło, że przerwanie byłoby dla nich pewnym ryzykiem nawrotu dolegliwości.</i></p>

<sup>8</sup> Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, Sánchez-Machín I, Bubel P, Borja J, Eberle P, Reiber R, Bouvier M, Lepelliez A, Klimek L, Demoly P; EASSI Doctors' Group.. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a Real-Life Clinical Assessment. Allergy. 2016 Oct 8.

<sup>9</sup> Jutel M, et. al, International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT), J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep;136(3):556-68

<sup>10</sup> Rogala B. Zasady immunoterapii swoistej. W: (red.) Szczeklik A. Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013

<sup>11</sup> Forum dyskusyjne „Immunoterapia alergenowa – trudne pytania” (VIII Ogólnopolskie Sympozjum „Immunoterapia Alergenowa”) opracowanie J. Nizior-Mągsior; Alergologia współczesna 1 (25); 8-14; 2010



	<p><i>Zdarza się też, że pacjent wraca do nas po pewnym czasie i ponownie podejmujemy immunoterapie, bo przestał istnieć efekt, który uzyskaliśmy w pierwszym okresie. Osobiście uważam, że nie ma przeciwwskazań do wydłużania immunoterapii. Powiedziałbym więcej, sam bym rekomendował pacjentowi, żeby przedłużyć mu swoistą immunoterapie, zwłaszcza, gdy postać alergii była wielonarządowa, np. astma oskrzelowa z ciężkim katarem alergicznym. Jeśli pacjent miał bardzo dobry efekt leczenia, uważam że lepiej takiemu pacjentowi przedłużyć immunoterapię – jest to tańsze i bezpieczniejsze dla niego – niż gdyby miały wrócić objawy astmy. To jest oczywiście moje stanowisko.</i></p> <p><b>Prof. K. Buczyłko:</b> <i>Wszystkie ulotki mówią, odczułać od 3 do 5 lat. Co z naszą odpowiedzialnością prawną?</i></p> <p><b>Prof. B. Samoliński:</b> <i>To jest minimalny okres 3 - 5 lat, a nie okres zalecany. W związku z tym ja bym się nie obawiał odpowiedzialności prawnej. To nie jest ograniczenie, że możemy odczułać do 5 lat. To jest stwierdzenie, że nie powinniśmy odczułać krócej niż 3 lata.</i></p> <p>Analogiczne zalecenia prezentuje dr med. Justyna Kościuch (specjalista alergolog): „Obecnie uznaje się, że odczulanie powinno trwać <b>nie krócej niż 3 lata, zaleca się jednak okres 5 lat z uwagi na większą i dłużej trwającą skuteczność</b>”<sup>12</sup>.</p> <p>W oparciu o powyższe informacje w analizie podstawowej zasadne było uwzględnienie minimum 5-letniego okresu leczenia SCIT, natomiast wariant analizy wrażliwości z przyjęciem 3-letniego okresu immunoterapii SCIT należy traktować jako „teoretyczny” scenariusz skrajny (tj. teoretycznie zgodnie z ChPL możliwe jest tylko leczenie 3-letnie SCIT, lecz w praktyce lekarze prowadzący stosują znacznie dłuższy okres odczulania, często wykraczający powyżej 5-lat).</p>
Rozdz.12, str.94	<p>z Novo-Helisen Depot. Dużą niepewnością obarczone jest również założenie o średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni alergologicznej na poziomie 40 km. Wg analityków Agencji, parametr ten może być przeszacowany. Analiza wrażliwości wykazała, że przyjęcie wartości skrajnych kosztów ponoszonych z tego tytułu przez pacjenta prowadzi do uzyskania minimalnych i maksymalnych wartości kosztów inkrementalnych z perspektywy wspólnej. Dla porównania Acarizax vs Novo-Helisen Depot koszty inkrementalne w wariacie minimalnym (maksymalny koszt transportu) wynoszą _____ bez RSS oraz _____ z RSS, a w wariacie maksymalnym (minimalny koszt transportu) _____ bez RSS i _____ z RSS. Dla porównania Acarizax vs Phostal koszty inkrementalne kształtują się wtedy odpowiednio: _____ bez RSS, _____ z RSS oraz _____ bez RSS i _____ z RSS. Analitycy Agencji zwrócili również</p> <p>Bazując na raporcie organizacji pacjenckich Kotarba-Kańczugowska 2014: <b>średnia odległość</b> od miejsca zamieszkania pacjentów z chorobami reumatycznymi do specjalisty <b>wynosiła około 40 km</b>, zaś czas dojazdu do specjalisty u ponad 30% pacjentów zajmował dłużej niż 1 godzinę (u 32% - między 30-60 minut natomiast u pozostałych do 30 minut). W oparciu o dane Naczelnej Izby Lekarskiej <b>liczba specjalistów w zakresie alergologii (1 278)</b> jest znacznie niższa, niż liczba lekarzy reumatologów (1 708), stąd również <b>liczba mieszkańców przypadających na alergologa</b> w poszczególnych województwach, jest z reguły wyższa, niż analogiczny współczynnik dla reumatologii. Ponadto zgodnie z Informatorem o Umowach NFZ <b>ponad 32% poradni ambulatoryjnych obejmuje specjalizację alergologii oraz reumatologii</b>, dodatkowo rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości.</p> <p>Na podstawie powyższych danych wykazano, iż <b>średnia odległość oraz czas dojazdu do poradni alergologicznych jest zbliżona (bądź większa) do przedstawionych w pracy Kotarba-Kańczugowska 2014 i wyniki analizy podstawowej CMA przedstawiają realne koszty pacjentów związane z dojazdem do poradni</b>. Równocześnie wynik analizy wrażliwości przy uwzględnieniu tylko 5 km odległości od poradni <b>należy traktować, jako wariant skrajny</b> (tj. w przypadku pewnej wąskiej grupy chorych mieszkających bardzo blisko poradni alergologicznej koszty transportu mogą być ograniczone).</p> <p>Ważne jest także, iż ACARIZAX® w porównaniu do SLIT jest jedynym lekiem, z którym związane jest obniżenie kosztów transportu oraz oszczędność na czasie transportu i czasie pobytu w poradni ambulatoryjnej, a także oszczędność dla budżetu NFZ w postaci mniejszej liczby porad.</p>

<sup>12</sup> Centrum Medyczne Panorama sp. z o.o.; Dr med. Justyna Kościuch, specjalista alergolog; <http://cmpanorama.pl/alergie-mozna-wyleczyc/> [data dostępu 22-05-2017]

<p>Rozdz.12, str.94</p>	<p>bez RSS, z RSS oraz bez RSS i z RSS. Analitycy Agencji zwrócili również uwagę na niespójność w naliczaniu kosztów po stronie wnioskowanej interwencji i komparatora w przypadku uwzględnienia współczynnika <i>compliance</i>, która prowadzi do zaniżenia kosztów preparatu Acarizax.</p> <p>W przypadku SCIT (produkty Novo-Helisen Depot oraz Phostal) każdorazowe podawanie odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej – lekarz prowadzący dostosowuje i ustala optymalną dawkę – stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki, co przekłada się na 100% poziom <i>compliance</i> (zatem nie analizowano zmniejszonego zużycia SCIT w ramach analizy wrażliwości).</p> <p>Należy zauważyć, iż powyższe założenie jest podejściem <b>wysoce konserwatywnym</b>, gdyż ogranicza potencjalne dodatkowe koszty związane z czasowym przerwaniem leczenia (np. konieczność ponownego zakupu opakowania początkowego oraz cotygodniowe dostosowywanie dawki do optymalnej). Zostało to także potwierdzone przez badanie niemieckie (Sondermann 2011), w którym 72% pacjentów uznało SCIT za zbyt czasochłonne, a 42,7% stwierdziło, że SCIT trudno zintegrować z normalnym życiem, gdzie istnieje wysokie ryzyko niezgodności oraz pomijania dawki wynikające z 2-tygodniowej przerwy w leczenia SCIT (NHD).</p> <p><i>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Novo-Helisen Depot w przypadku przekroczenie zaleconego terminu wstrzyknięcia (w trakcie leczenia podtrzymującego):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ do 2 tygodni – ze względów bezpieczeństwa można kontynuować najwyżej połowę ostatnio podanej dawki</li> <li>➤ ponad 2 tygodnie – można <b>podać najwyżej 5% ostatniej dawki</b>, co w praktyce oznacza konieczność zakupu przez pacjenta opakowania początkowego i cotygodniowe dochodzenie do optymalnej dawki SCIT</li> </ul> <p><i>Analogiczne zalecenia dotyczące leczenia podtrzymującego znajdują się w charakterystyce produktu Phostal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Przerwa w leczeniu od ostatniego wstrzyknięcia do 6 tygodni – można kontynuować leczenie ostatnią dawką (o tym samym stężeniu)</li> <li>➤ Przerwa w leczeniu od ostatniego wstrzyknięcia powyżej 6 tygodni – <b>ponownie rozpocząć leczenie początkowe</b> od 0,1ml z fiolki 1 IR/ml (lub 1 IC/ml), aż do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej. Następnie należy kontynuować leczenie podtrzymujące.</li> </ul> <p>Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w ramach uzupełnienia do analizy CMA <b>umożliwiono zmianę poziomu <i>compliance</i> dla SCIT</b> zakładając tym samym, iż pacjent, u którego nastąpiło przekroczenie zaleconego terminu wstrzyknięcia o ponad 2 tygodnie (<i>non-compliant</i>) – okres ten stanowi w realnej praktyce bardzo wąskie okno biorąc pod uwagę potrzebny czas na dotarcie pacjentów do lekarza i harmonogram wizyt lekarskich - będzie zobligowany do zakupu nowego opakowania początkowego i ponownego leczenia początkowego (ustalenie optymalnej dawki).</p> <p>Należy zauważyć, iż powyższe podejście jest <b>całkowicie zgodne</b> z praktyką oraz zapisami ChPL poszczególnych SCIT, równocześnie w przypadku produktu ACARIZAX® sporadyczne opuszczenie dawki leku <b>nie powoduje konieczności</b> zażywania „zaległych” dawek/bądź dodatkowych wizyt specjalistycznych w celu podania leku.</p> <p><b>W oparciu o powyższe informacje uwaga Agencji (AOTMiT) w zakresie faworyzowania jednej z opcji terapeutycznych jest bezpodstawna.</b></p>
<p>Rozdz.12, str.94</p>	<p>Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami, wśród których na szczególną uwagę zasługuje brak uwzględnienia w oszacowaniach populacji pacjentów, którzy w przypadku braku refundacji SLIT, z przyczyn ekonomicznych lub klinicznych, nie mogliby stosować immunoterapii. Również</p> <p>Uwzględnienie bądź nie uwzględnienie w analizie BIA grupy pacjentów, u których z <b>przyczyn klinicznych nie jest możliwe odczulanie</b> nie wpływa na wyniki (tj. nie zmienia kosztu inkrementalnego, gdyż w tej podgrupie chorych nie jest możliwe zastosowanie AIT), stąd uwaga Agencji w tym zakresie wydaje się być <b>bezpodstawna</b>.</p> <p>Także roczny koszt leczenia produktem ACARIZAX® z perspektywy pacjenta jest zbliżony do aktualnego rocznego kosztu leczenia produktem Staloral, stąd uwaga analityków Agencji <b>wyduje się być bezpodstawna</b> (tj. jeśli obecnie pacjenci nie decydują się na immunoterapię doustną <b>ze względu</b></p>

	<p><b>na koszt terapii</b>, to przy zbliżonej kwocie za refundowany produkt ACARIZAX<sup>®</sup> prawdopodobnie nie spowoduje zmiany ich decyzji).</p> <p>Należy także zauważyć, że kalkulacja wielkości populacji docelowej wraz z minimalnym i maksymalnym scenariuszem, przeprowadzona przez Wnioskodawcę opiera się na najlepszych dostępnych danych. Eksperti kliniczni włączeni do przygotowania analizy weryfikacyjnej nie byli w stanie przedstawić bardziej wiarygodnych oszacowań – ich opinie były bardzo rozbieżne. Należy także zaznaczyć, iż AOTMiT uznał zaproponowany przez Wnioskodawcę scenariusz maksymalny jako wiarygodny.</p>
Rozdz.12, str.94	<p>refundacji SLIT, z przyczyn ekonomicznych lub klinicznych, nie mogłoby stosować immunoterapii. Również założenia dotyczące przejścia rynku cechują się dużą niepewnością ze względu na przeprowadzenie oszacowań na podstawie danych dla produktu Oralair, który miał być refundowany na innych zasadach niż planowane dla obecnie ocenianego leku (nowa grupa limitowa, odpłatność ryczałtowa).</p> <p>W analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Oralair (tabletki podjęzykowe) przedstawiono prawdopodobną liczbę pacjentów stosujących SLIT w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu refundacji (w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw): odpowiednio 2 583 (<b>8,4%</b> = 2 583 / 30 582) oraz 4 274 (<b>14,0%</b> = 4 274 / 30 578). Należy zauważyć, iż prognozy dla produktu Oralair zostały wyznaczone przy założeniu <b>nowej grupy limitowej i odpłatności ryczałtowej pacjenta</b> (=3,20 PLN dla opakowania podtrzymującego, gdyż produkt Oralair stałby się podstawą limitu w nowej grupie limitowej) <b>[Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]</b>. Dodatkowo liczba pacjentów stosujących produkt Oralair na rynku prywatnym wynosiła <b>1 000 osób</b>.</p> <p>Na podstawie powyższych informacji oraz <b>w oparciu o prognozy wnioskodawcy</b> wydaje się wysoce prawdopodobne, iż <b>z uwagi na znacznie wyższą dopłatę pacjentów</b> do produktu ACARIZAX<sup>®</sup> vs 3,20 PLN dla Oralair oraz aktualną znikomą sprzedaż szczepionki w Polsce poziom przejścia rynku HDM AIT <b>będzie znacznie niższy</b>, niż w przypadku Oralair i wyniesie odpowiednio: <b>3,5%</b> w pierwszym roku refundacji, <b>5,0%</b> w drugim roku refundacji oraz <b>6,0%</b> w trzecim roku refundacji.</p>
Rozdz. 12, str. 92	<p>podskórnej immunoterapii alergenowej. Preparat Phostal, ze względu na ostatnie problemy z dostępnością na rynku polskim, nie został uwzględniony przez wnioskodawcę jako aktualna praktyka medyczna. Analitycy Agencji odnaleźli jednak informację producenta o dostępności tego produktu na rynku od lutego 2017 r., w związku z czym wezwali wnioskodawcę do uzupełnienia analizy. W odpowiedzi, wnioskodawca uwzględnił ten lek w analizie ekonomicznej. Ponadto, jako dodatkowy komparator wnioskodawca wskazał leczenie</p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności <b>musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna</b>, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jednym z podstawowych źródeł informacji na temat istniejącej praktyki medycznej są dane NFZ DGL, które publikują dane sprzedażowe refundowanych leków.</p> <p>W analizach przeprowadzone zostało także porównanie w ramach istniejącej grupy limitowej 214/1 i 214/2, gdzie lekiem referencyjnym jest Novo-Helisen Depot, który ustala poziom limitu (= koszt zapłacony przez NFZ) zgodnie z Obwieszczeniami MZ z 2016 r. i 2017 r. Phostal przestał stanowić podstawę limitu w swojej grupie limitowej w pierwszej połowie 2016 r., po ponownym wezwaniu z powodu poważnych problemów z jakością.</p> <p>W oparciu o dane sprzedażowe DGL NFZ (za okres sierpień 2016 – styczeń 2017 roku) <b>brak było w sprzedaży produktu Phostal</b> (tj. 0,00 zrefundowanych opakowań początkowych EAN: 5909990820313). W lutym 2017 roku analiza ekonomiczna została zakończona i przedłożona do Ministerstwa Zdrowia, stąd na dzień złożenia wniosku brak jakichkolwiek informacji dotyczących sprzedaży produktu Phostal. Najbardziej aktualne dane NFZ DGL wskazują, iż w <b>lutym i marcu 2017 sprzedano 5 i 9 opakowań leku Phostal</b> (EAN: 5909990820313). Dla porównania, <b>Novo-Helisen Depot miał sprzedaż na poziomie 4 134 and 4 835 opakowań odpowiednio w lutym i marcu 2017</b> (EAN: 5909991047061). Jest to bardzo solidny dowód potwierdzający jak wygląda obecna praktyka kliniczna.</p> <p>Należy dodać, iż produkcja Phostal została przerwana w grudniu 2015 roku i wszyscy specjaliści zostali poinformowani o dalszej niedostępności tego leku na rynku lokalnym, co spowodowało przejście na Novo-Helisen Depot, który stał się <b>jedynym dostępnym, refundowanym AIT w HDM</b>. Wnioskodawca otrzymał wiele sygnałów/opinii od środowiska medycznego (lekarzy specjalistów) stwierdzających, iż z uwagi na wcześniejsze problemy z dostępem do szczepionki nie zamierzają</p>



	<p>oni zalecać pacjentom rozpoczęcia leczenia produktem Phostal (potwierdzają to dane sprzedażowe). Obecnie dostępność leku Phostalu na rynku polskim (maj 2017, dane IMS) jest jedynie anegdotyczne i stanowi mniej niż 0,01% średniego zużycia w porównaniu do okresu pełnej dostępności w 2014 roku. Dodatkowo aktualnie nie wiadomo jak wygląda dostępność do preparatów Phostal na rynku polskim, gdyż na rynku słowackim i czeskim do kwietnia 2017 roku nie stwierdzono występowania w sprzedaży opakowań rozważanego SCIT (dane IMS).</p> <p>Ponadto wydaje się wysoce prawdopodobne, iż dotychczasowe długotrwałe problemy z dostępnością do szczepionki Phostal oraz utrata zaufania <b>mogły w sposób diametralny zmienić podejście</b> nie tylko personelu medycznego, lecz również pacjentów do rozważanej opcji terapeutycznej (np. pacjent leczony przez 2 lata z uwagi na brak produktu na rynku musiał rozpocząć odczulanie inną szczepionką od początku, co w wielu przypadkach mogło spowodować brak chęci ze strony pacjentów do podejmowania immunoterapii).</p> <p>W związku z powyższym, produkt leczniczy Phostal nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji (ACARIZAX®) ze względu na praktycznie zerowy udział w rynku, a także ponieważ nie był i nie jest obecnie podstawą limitu w grupie 214/1, 214/2 (najnowsze Obwieszczenie MZ z 2017).</p> <p>Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w ramach dostarczonej uaktualnionego raportu ekonomicznego przeprowadzono analizę CMA dla „teoretycznego” porównania ACARIZAX® vs Phostal. Jednakże, traktowanie porównania z lekiem Phostal jako równorzędnego z porównaniem z Novo-Helisen Depot jest mocno niewiarygodne i nie odpowiada aktualnej praktyce w Polsce.</p>
<p>Rozdz. 11, str. 90</p>	<p><b>Możliwości nadużyć/ nieprawidłowego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b></p> <hr/> <p><i>Zastosowanie przez lekarzy bez specjalizacji w dziedzinie alergologii bez właściwego ustalenia wskazań za pomocą właściwej diagnostyki i doświadczenia klinicznego.</i></p> <p>Na podstawie wskazania z aktualnej charakterystyki produktu leczniczego ACARIZAX®, prawidłowa diagnoza musi być potwierdzona przez wywiad kliniczny oraz dodatni test alergiczny na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E): "ACARIZAX® jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów ....".</p> <p>Wskazanie i leczenie AIT, łącznie z lekiem ACARIZAX®, wymaga odpowiedniej diagnozy, która <b>musi zostać potwierdzona</b> przez wywiad kliniczny i dodatni test alergiczny na roztocza kurzu domowego, co oznacza, iż lekarze muszą wykonać punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E.</p> <p><b>W obecnej praktyce takie testy wykonywane są tylko przez specjalistów, z tego powodu lekarze bez specjalizacji w alergologii nie posiadają odpowiedniego przeszkolenia do ich wykonania czy też interpretacji. Wymagana jest więc dodatkowa specjalizacja poza interną.</b></p> <p>Ryzyko stosowania produktu ACARIZAX® przez lekarzy POZ jest zminimalizowane również poprzez fakt, iż mimo refundacji pacjenci muszą nadal ponosić dość wysoki koszt za miesiąc terapii, co odróżnia go od innych produktów z odpłatnością ryczałtową przepisywanych przez lekarzy POZ.</p>

**Negatywne  
konsekwencje  
stosowania ocenianej  
technologii**

*J.w. oraz brak właściwej kontroli pacjentów.*

*1. Leczenie stosowane w domu przy możliwości wystąpienia uogólnionej reakcji alergicznej.*

*2. Trudny do kontroli compliance – może zmniejszać skuteczność przy wysokich kosztach.*

**Bezpieczeństwo leku ACARIZAX®**

Tabletka SQ® HDM SLIT jest nową generacją AIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanymi roztocami kurzu domowego. Tabletka podawana raz dziennie stanowi precyzyjny i wygodny sposób dawkowania. Wiąże się ona ze sprawdzoną skutecznością w oparciu o randomizowane badania kontrolne (MITRA, MERIT) spełniające nowoczesne wymogi dot. badań. Nie wymaga zwiększania dawki, ma dobry profil bezpieczeństwa i może być przechowywana w temperaturze pokojowej. W odniesieniu do bezpieczeństwa produktu ACARIZAX®, w programie rozwoju danych klinicznych (*clinical development program*) 1817 dorosłym osobom podano co najmniej jedną dawkę SQ® HDM SLIT, z czego 660 osób było leczonych produktem ACARIZAX®. Analiza zaobserwowanych działań niepożądanych występujących w wyniku stosowania leku wykazała, że leczenie produktem ACARIZAX® było dobrze tolerowane. Większość zaobserwowanych podczas podawania leku ACARIZAX® działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym i przejściowym charakterem oraz ustępowała samoistnie po 1-2 tygodniach leczenia. Działania niepożądane występowały natychmiast po podaniu tabletek i trwały od kilku minut do kilku godzin. Działania niepożądane na ogół dotyczyły jamy ustnej i gardła i były to: świąd ust, obrzęk w okolicach ust, podrażnienie gardła i świąd uszu. Rzadkie przypadki uogólnionych reakcji immunologicznych wystąpiły, ale zniknęły po odstawieniu i / lub leczeniu objawowym.

**Wysoki poziom bezpieczeństwa leku ACARIZAX® jest zgodny z inną tabletką firmy ALK SQ HDM SLIT (GRAZAX®) i jego stosowanie wspiera możliwość leczenia w warunkach domowych, pod warunkiem przyjęcia pierwszej tabletki pod nadzorem specjalisty.** Takie podejście stanowi aktualną i rozpowszechnioną praktykę w wielu krajach UE, w tym w regionie CEE (Czechy, Słowacja)

**Ryzyko reakcji anafilaktycznych jest zarządzane poprzez wymaganie z ChPL SLIT, gdyż pierwsza dawka leku musi być podawana pod nadzorem specjalisty.**

Reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne uważane są za efekt klasy bez względu na postać. Ważnym środkiem ostrożności jest więc nadzór medyczny nad pierwszym spożyciem liofilizatu doustnego.

Na podstawie faktycznych dowodów przedstawionych ChPL ciężkie reakcje anafilaktyczne występują rzadko ( $\geq 1 / 1.000$  do  $< 1/100$ ).

Dane dotyczących innego produktu ALK (GRAZAX®) oraz dla porównania - SCIT, pochodzące z raportu o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych odnośnie wstrząsu anafilaktycznego (lata 2006-2013), wskazują iż wystąpił 1 przypadek reakcji anafilaktycznej na produkt SLIT GRAZAX® na około 134 000 pacjentolat w przeciwieństwie do 21 reakcji anafilaktycznych dla SCIT na około 47 000 pacjentolat.

Historycznie, AIT podawana była za pomocą immunoterapii podskórnej (SCIT), jednakże w ciągu ostatnich 25 lat nastąpił znaczny wzrost stosowania immunoterapii podjęzykowej (SLIT). Częściowo wzrost ten wywołany został w związku z bezpieczeństwem SCIT: w latach osiemdziesiątych XX wieku zgłoszono szereg śmiertelnych działań niepożądanych, co doprowadziło do ograniczeń stosowania SCIT w niektórych częściach Europy i jednocześnie stymulowało badania bezpieczniejszych dróg podania AIT. Praktyczne i logistyczne względy sprzyjały także wprowadzeniu SLIT, ponieważ wielu pacjentom trudno jest znaleźć czas na wstrzyknięcie leku (Jutel 2015).

**Adherence/persistence**

Według badań dla leku ACARIZAX® (Virchov, 2016, Demoly 2015), poziom adherence dla preparatu SLIT w tabletkach jest bardzo wysoki i wynosi około 90%. Spodziewamy się, że kontynuacja leczenia przez określony czas (persistence) i zakres zgodności z zaleceniami dotyczącymi codziennej terapii (adherence) będą na podobnym poziomie pomiędzy tabletką SQ® HDM SLIT i HDM SCIT. Biorąc pod uwagę, że dane z rzeczywistej praktyki nie są jeszcze dostępne dla leku ACARIZAX®, wsparto się danymi dotyczącymi podobnej tabletki SQ SLIT (GRAZAX®).

Ostatnie badania przeprowadzone przy wykorzystaniu niemieckich danych z IMS German Disease Analyzer® (DA<sup>13</sup>) wykazały, że GRAZAX® ma porównywalny poziom persistence do SCIT (Avanz® / Alutard SQ®) po 3 latach stosowania (tabela poniżej). U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie (persistent), compliance był nie różnił się zbytnio pomiędzy lekiem GRAZAX® i SCIT podawanym w schemacie 4-tygodniowym (81% vs 83%).

**Tabela: Persistence: GRAZAX® vs Avanz®/Alutard SQ® po 3 latach leczenia (ALK data on file, 2015)<sup>14</sup>**

AIT	Pacjenci rozpoczynający AIT n (%)	Pacjenci ≥3 lat follow-up n (%)	Rx w 2 roku i 3 roku* n (%)
GRAZAX®	2 429 (100%)	1 479 (60,9)	439 (29,7)
SCIT**	2 109 (100%)	1 255 (59,5)	388 (30,9)

\*Pomiędzy pacjentami z przynajmniej 3 latami follow-up, pacjenci persistent definiowani są jako przyjmujących recepty (Rx) na AIT w 2 i 3 roku. \*\* SCIT=Avanz®/Alutard SQ®. Rx, recepta.

Porównanie poziomu persistence i compliance pomiędzy tabletką SQ SLIT i SCIT przedstawiono również w retrospektywnym badaniu (rejestr) ze Szwecji, obejmującym 990 pacjentów (Andreasen 2012<sup>15</sup>). Autorzy potwierdzili, że poziom persistence (90%) w leczeniu SQ SLIT (GRAZAX®) jest podobny do innych terapii przewlekłych oraz do SCIT (82%), mimo iż większy wysiłek jest potrzebny do uzyskania dalszej poprawy. Stopień compliance był wysoki dla pacjentów kontynuujących leczenie.

W badaniach post-marketingowych poziom compliance waha się od 50% do 90%, w zależności od wieku badanych i czasu trwania leczenia (Creticos, 2017<sup>16</sup>).

Powyższe dane wyraźnie wskazują, że skuteczność i profil bezpieczeństwa, adherence i stosowanie preparatu ACARIZAX® zostały szeroko ocenione i omówione. ACARIZAX® stanowi bardzo potrzebne rozszerzenie opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania przez polskich specjalistów ds. alergologii, szczególnie w sytuacji dominacji SCIT w leczeniu AIT (85% udział w rynku, dane IMS 2017) z monopolem NHD konsumującym większość publicznych zasobów opieki zdrowotnej (wizyty, procedury wstrzykiwania, kontynuacja), a także biorąc pod uwagę pośrednie koszty leczenia ponoszone przez pacjenta w tym obszarze.

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>17</sup>

<sup>13</sup> Niemiecka baza danych DA zawiera obecnie elektroniczne rekordy dla ~13,5 milionów pacjentów w Niemczech i zawiera ~82 milionów recept.

<sup>14</sup> ALK data on file (2015), Report: Comparison of Allergy Immunotherapy (AIT) Medication Persistence in Germany: GRAZAX® vs. Avanz®/Alutard SQ® and Oralair®

<sup>15</sup> Andreasen JN et al, WAO Journal 2012(5) Supplement 2:S86

<sup>16</sup> Peter S Creticos, MD, Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma, available at <http://www.uptodate.com/contents/sublingual-immunotherapy-for-allergic-rhinoconjunctivitis-and-asthma>

<sup>17</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.)

### a. Uwagi do analizy klinicznej

<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.

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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