

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTM-OT-4350-44/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Metformax 500 (metformina) we wskazaniu: „Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”.

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 AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Anna Szopa

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

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² 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.)

³ 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.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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 pożyciu⁵:

- 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 wiążą 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.

Jednocześnie oświadczam, że ani ja, ani żaden z członków mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, którym zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami zstępnymi i wstępnymi w linii prostej, ani z osobami z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.2, str. 16, tab. 8	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>„Wybór zasadny. Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na zapis wskazania zarejestrowanego tj. dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, u pacjentów przyjmujących metforminę terapia behawioralna powinna być już wcześniej stosowana, przed zakwalifikowaniem do przyjmowania leku.”</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> Jak słusznie zauważyli analitycy AOTMiT, we wnioskowanej populacji pacjentów terapia behawioralna powinna być już wcześniej stosowana, dlatego też jako komparator przyjęto placebo lub brak leczenia farmakologicznego w połączeniu z terapią behawioralną. Powyższy wybór jest zgodny zarówno z wytycznymi, polską praktyką kliniczną oraz opiniami ekspertów klinicznych wskazanymi w AWA (str. 14, tab. 7). Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię wskazana przez ekspertów to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „Leczenie behawioralne (dieta, aktywność fizyczna)”; ▪ „Brak aktywnego leczenia”; ▪ „Obecnie w Polsce do prewencji farmakologicznej T2DM na etapie stanu przedcukrzycowego nie jest rekomendowany ani zarejestrowany żaden inny preparat farmakologiczny. Podstawą rekomendacji jest postępowanie behawioralne, tzn. dieta i ćwiczenia”. <p>Powyższe opinie ekspertów klinicznych są zgodne z komparatorem wskazanym w analizie. Należy ponadto podkreślić, iż nieskuteczność terapii behawioralnej jest w większości przypadków podyktowana jej <u>niestosowaniem</u> – (bardzo niski stopień dyscypliny terapeutycznej). Kluczowe są tu słowa jednego z ekspertów klinicznych: <i>„(...) wdrożenie odpowiednich metod polegających na zmianie sposobu odżywiania oraz zwiększeniu aktywności fizycznej w warunkach codziennej praktyki klinicznej jest niezwykle trudne z powodu ograniczeń czasowych i braku możliwości kompleksowej edukacji pacjentów, a także braku diagnozowania psychologicznego podłoża zaburzeń odżywiania, które <u>uniemożliwiają chorym realizacją zaleceń dietetycznych nawet jeżeli zostaną one prawidłowo i w pełni przekazane</u>”.</i></p> <p>A zatem, bez względu czy stosowana terapia behawioralna wykazuje skuteczność czy jej brak, powinna być stosowana w całym okresie leczenia analizowanego problemu decyzyjnego (stanowi ona przecież także pierwszy etap w leczeniu cukrzycy typu 2).</p>

<p>Rozdział 3.3.1.2, str. 19</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>Dane literaturowe wskazują, że dawkowanie metforminy powinno być indywidualizowane w zależności od jej skuteczności i tolerancji. W Stanowisku Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych (Bandurska-Stankiewicz 2011) zalecane jest „stosowanie metforminy w dawce początkowo 500 mg, a następnie 850 mg 2 razy dziennie”. Ponadto większość dowodów naukowych dotyczy stosowania w stanie przedcukrzycowym metforminy w dawce 850 mg, z czego wyniki badania Diabetes Prevention Program (DPP) dostępne są dla 10-letniego okresu follow-up, w tym faza zaślepienia badania 2,8 roku (Goldberg 2012, Knowler 2009).</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> W AWA przedstawione zostało wyjaśnienie do ww. uwagi analityków Agencji: <i>„Należy (...) podkreślić, iż przedmiotem wniosku o objęcie refundacją jest jedynie produkt leczniczy Metformax 500 (Metformax 500, Metformini hydrochloridum, tabletki, 500 mg, 30 szt., 60 szt., kod. EAN 5909990935253, 5909990126316). Dodatkowo, tylko wskazany powyżej produkt ma w ChPL ujęte wskazanie dotyczące leczenia nieprawidłowej tolerancji glukozy. Zarówno produkt leczniczy Metformax 850, jak i Metformax 1000 nie mają zarejestrowanego wskazania w zakresie populacji pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy.”</i></p> <p>Ponadto, autorzy raportu mając na uwadze nieprecyzyjność zapisu ((zwykle w dawce 500 mg (1 tabletka) 2 razy na dobę)) dotyczącego dawkowania przedstawionego w ChPL przyjęli założenia, że</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza główna reprezentująca podejście konserwatywne uwzględnia badania dla dawki metforminy 500 mg 2 razy na dobę; ▪ Dodatkowe analizy (tj. „Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej” oraz „Poszerzona analiza bezpieczeństwa”) uwzględniają szersze kryteria m.in. względem dawkowania metforminy. Zawierają m.in. badanie DPP i jego kontynuacja DPPOS (wskazane powyżej przez analityków Agencji). <p>Inne założenia względem dawkowania metforminy w zakresie analizy głównej, mogłyby spotkać się z zarzutem ze strony Agencji o włączeniu badań z dawką niezgodną z technologią wnioskowaną.</p>
<p>Rozdział 3.3.1.3, str. 19 (akapit 2)</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>„Ponadto w rozdziale 10 AKL wnioskodawcy „Dodatkowe dane z zakresu efektywności klinicznej” przedstawiono badania dotyczące metforminy w dawce 250 mg podawanej dwa razy na dobę (IDPP-1) lub trzy razy na dobę (Li 1999). W niniejszej AWA pominięto te badania ze względu na niezgodność dawki z wnioskowaną technologią oraz ze względu na brak rekomendowania takiej dawki metforminy w wytycznych klinicznych.”</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u></p>

	<p>Autorzy raportu nie rozumieją podejścia analityków Agencji, którzy z jednej strony poddają dyskusji uwzględnione w raporcie dawkowanie ocenianej interwencji (proszą w piśmie MZ o badania dla innych dawek) i piszą, że: <i>„Dane literaturowe wskazują, że dawkowanie metforminy powinno być indywidualizowane w zależności od jej skuteczności i tolerancji”</i></p> <p>a następnie nie uwzględniają wyników badań <i>IDPP-1</i> oraz <i>Li 1999</i> uwzględnionych w rozdziale 10 AKL wnioskodawcy. Powyższe badania nie zostały włączone do analizy głównej, ale do analizy dodatkowych danych. Mając jednak na uwadze nieliczne dowody naukowe dla ocenianej interwencji (co zostało podniesione przez analityków Agencji w piśmie MZ-PLR-4610-677(1)/MR/14), powinno się przedstawić wyniki wskazanych powyżej badań, podobnie jak to zrobiono w przypadku badań DPP i DPPOS. Należy dodatkowo podkreślić, że w badaniu <i>IDPP-1</i> przez krótki czas (tj. 40 dni) dawka metforminy 500 mg dwa razy dziennie, była stosowana przez nieznaczną część pacjentów, co dodatkowo przemawia za nie pominięciem ww. próby klinicznej.</p>
<p>Rozdział 3.3.1.4, str. 23, ostatni akapit</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> W badaniach brak informacji o tym, czy pacjenci przed rozpoczęciem przyjmowania metforminy byli poddani diecie i ćwiczeniom fizycznym, które okazałyby się bezskuteczne, tj. nie przywróciły prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Brak zatem informacji, czy populacja jest w pełni zgodna z zapisami w ChPL dla produktu leczniczego Metformax 500.</p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> W AKL wnioskodawcy przyjęto następujące założenie: <i>Z uwagi na specyfikę omawianego problemu decyzyjnego (stan przedcukrzycowy) oraz zasady przeprowadzanych badań, jeżeli w zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji mówiących wprost, że mamy do czynienia z populacją pacjentów z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym (IGT) zakładano, że istnieje duże prawdopodobieństwo ich wcześniejszego leczenia z udziałem postępowania behawioralnego i populacja jest zgodna z predefiniowaną.</i> Powyższe założenie traktuje mniej <u>rygorystycznie</u> kryteria w zakresie zgodności z populacją. Jest to podyktowane faktem, iż postępowanie behawioralne w skład którego wchodzi dieta i ćwiczenia fizyczne jest typem postępowania, które trudno poddać weryfikacji w zakresie dyscypliny terapeutycznej. Co więcej, badania pokazują, że większość pacjentów nie stosuje się do zaleceń terapeutycznych w zakresie terapii behawioralnej, a brak diagnozowania psychologicznego podłoża zaburzeń odżywiania, bardzo często uniemożliwia chorym realizacją zaleceń dietetycznych nawet jeżeli zostaną one prawidłowo i w pełni przekazane. Ponadto, przy jakiegokolwiek podejrzeniu nieprawidłowości tolerancji glukozy, automatycznym i <u>oczywistym</u> zaleceniem jest poinformowanie pacjenta o zmianie i modyfikacji stylu życia tj. zwiększeniu aktywności</p>

	<p>fizycznej oraz wprowadzeniu diety. W publikacjach do badań klinicznych tego typu oczywiste kwestie są często nie doprecyzowywane i/lub nie uwzględniane (przykładem są tu kryteria włączenia/wyłączenia pacjentów z badań, które w pełnym raporcie CSR do badania są bardzo obszerne, a w publikacji bardzo często zostają potraktowane ogólnikowo).</p> <p>Istotnym jest również fakt, iż dyskutowany powyżej warunek w zakresie terapii behawioralnej nie stanowił kryterium wykluczenia z analizowanych badań.</p> <p>Kierując się ww. spostrzeżeniami przyjęto założenie dotyczące populacji jak wyżej. Mając powyższe na uwadze, populacja pacjentów we włączonych badaniach odzwierciedla populację określoną w ChPL wnioskowanej technologii i jest z nią zgodna.</p>
<p>Rozdział 3.3.1.4, str. 24, pierwszy akapit</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>„Co prawda według autorów AKL wnioskodawcy „Do badania Lehtovirta 2001 włączano pacjentów, którzy pomimo stosowania (tj. 12 miesięcy przez randomizacją) terapii behawioralnej (dieta + ćwiczenia) w dalszym ciągu wykazywali nieprawidłową tolerancję glukozy potwierdzoną testem OGTT”. (s. 109 AKL), jednakże analitycy Agencji nie znaleźli takich informacji w publikacji źródłowej, ani w publikacji dotyczącej badania Botnia, którego uczestnikami byli pacjenci zrandomizowani do badania Lehtovirta 2001 (badania Botnia miało na celu zbadania zależności między występowaniem cukrzycy u rodziców a nieprawidłowościami u potomstwa – Groop 1996, Mahtani 1996). W badaniu Lehtovirta 2001 znajduje się jedynie zapis, że do badania Lehtovirta 2001 włączono 40 pierwszych pacjentów uczestniczących w badaniu Botnia, u których nieprawidłowa tolerancja glukozy była potwierdzona powtórным testem OGTT wykonanym po roku.”</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> Powyższy zapis faktycznie nie był wprost ujęty w publikacji <i>Lehtovirta 2001</i>. Należy jednak mieć na uwadze, iż przy jakiegokolwiek podejrzeniu nieprawidłowości tolerancji glukozy (w przypadku badania <i>Lehtovirta 2001</i> - nieprawidłowa tolerancja glukozy była potwierdzona powtórным testem OGTT wykonanym po roku), automatycznym i oczywistym zaleceniem jest poinformowanie pacjenta o zmianie i modyfikacji stylu życia tj. zwiększenie aktywności fizycznej oraz wprowadzenie diety. Bardzo często w badaniach klinicznych tego typu oczywiste kwestie zostają pominięte (patrz komentarz powyżej).</p>
<p>Rozdział 3.3.1.5 str. 24 ostatni akapit</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>„Wg autorów AKL wnioskodawcy „autorzy badania Hydrie 2011 nie przedstawili informacji mówiących wprost o stosowaniu przez pacjentów wcześniejszej terapii behawioralnej. Jednakże w AKL wnioskodawcy przyjęto następujące założenie (s. 27 i s. 117 AKL): Z uwagi na specyfikę omawianego problemu decyzyjnego (stan przedcukrzycowy) oraz zasady przeprowadzanych badań, jeżeli</i></p>

	<p><i>w zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji mówiących wprost, że mamy do czynienia z populacją pacjentów z nowozdiagnozowanym stanem przedcukrzycowym (IGT) zakładano, że istnieje duże prawdopodobieństwo ich wcześniejszego leczenia z udziałem postępowania behawioralnego i populacja jest zgodna z predefiniowaną”. Według analityków Agencji tego typu odgórne założenie niesie ze sobą dużą dozę niepewności (...).”</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> Sposób rekrutacji do badania <i>Hydrie 2012</i> nie pozwalał co prawda na jednoznaczne stwierdzenie czy pacjenci byli świadomi swojego stanu przed rozpoczęciem badania i czy zalecono im wcześniej terapię behawioralną, jednakże <u>nie można również jednoznacznie dowiedzieć, że taka sytuacja nie mogła mieć miejsca</u>. W kryterium włączenia do badania nie znalazł się co prawda zapis dotyczący niepowodzenia terapii behawioralnej, ale jednocześnie warunek ten nie stanowił kryterium wykluczenia z analizowanego badania. Mając na uwadze powyższe, zdecydowano o uwzględnieniu danych pochodzących z badania <i>Hydrie 2012</i> w głównej części analizy klinicznej (patrz komentarze powyżej).</p>
<p>Rozdział 3.3.1.5, str. 24</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>W tabelarycznym zestawieniu wyników odnalezionych przeglądów systematycznych na str. 32 błędnie podano rok publikacji przeglądów Merlotti 2014a i Merlotii 2014b jako 2012 (w innych miejscach AKL podano prawidłowy rok).</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> Przy opisie przeglądu <i>Merlotii 2014b</i>, wkradła się literówka i omyłkowo wpisano <i>Merlotii 2012b</i> – powinno być <i>Merlotti 2014b</i>, jak trafnie spostrzegli analitycy AOTMiT.</p>
<p>Rozdział 3.3.1.5, Str. 24</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>Przy opisie populacji badania DPP (s. 98 AKL) podano, że do badania włączano pacjentów z IGT lub IFG, podczas gdy z publikacji źródłowej (Bray 1999) wynika, że wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowane zarówno IGT jak IFG.</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> Zgodnie z informacją zawartą na stronie słownika Języka Polskiego PWN, w znaczeniu słowa „lub” – mieści się znaczenie słowa „i”. Jeśli napisano, że do badania włączano pacjentów z IGT lub IFG, to nie wykluczono, że są to pacjenci zarówno z IGT, jak i IFG. Dodatkowo, w pełnym opisie badania DPP zawartym w uzupełnieniu do raportu HTA napisano: <i>„Do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 25 lat, z $BMI \geq 24$ kg/m^2 (≥ 22 kg/m^2 w przypadku osób pochodzących z Azji) oraz stężeniem glukozy w osoczu wynoszącym 5,3-6,9 mmol/l (95-125 mg/dl) na czczo i 7,8-11,0 mmol/l (140-199 mg/dl) 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy”.</i> A zatem informacje zawarte w analizie oraz uzupełnieniu są prawidłowe oraz ze sobą zbieżne.</p>

<p>Rozdział 3.3.1.5, Str. 24</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>„W opisie wyników z badania Lehtovirta 2001 w AKL wnioskodawcy (str. 47) wskazano, iż „Zmiany te (tj. 20% poprawa metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną w porównaniu do placebo (p = 0,01), co wpłynęło na istotne zwiększenie oksydacji glukozy – przyp. analityków Agencji) były związane z poprawą tolerancji glukozy, która utrzymywała się w okresie 12 miesięcy obserwacji”. Wnioskodawca pominął w AKL uwagę autorów badania, którzy wskazali, iż zmiany te były związane z <u>nieznaczną</u> poprawą tolerancji glukozy utrzymującej się w okresie 12 miesięcy obserwacji”.</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> Mając na uwadze trafne spostrzeżenie analityków Agencji zdanie w AKL wnioskodawcy powinno wyglądać następująco: <i>„6-miesięczne leczenie metforminą spowodowało 20% poprawę metabolizmu glukozy po stymulacji insuliną w porównaniu z placebo (p = 0,01), co wpłynęło na istotne zwiększenie oksydacji glukozy. Zmiany te były związane z <u>nieznaczną</u> poprawą tolerancji glukozy, która utrzymywała się w okresie 12 miesięcy obserwacji”.</i></p> <p>Powyższe doprecyzowanie nie wpływa jednak na ogólne wnioskowanie w zakresie ocenianego punktu końcowego.</p>
<p>Rozdział 3.3.1.5, str. 24</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT:</u> <i>W opisie wyników skuteczności (dot. badania Lehtovirta 2001) w AKL wnioskodawcy (str. 43) wskazano, iż „Na podstawie danych (...) można wnioskować, iż przyjmowanie metforminy dwa razy dziennie w dawce 500 mg przez okres 6 miesięcy wiąże się z statystycznie istotnie większą redukcją masy ciała w porównaniu do placebo (p = 0,07).” Dodatkowo, na str. 41 w AKL wnioskodawcy wskazano, iż „Na podstawie danych (...) można wnioskować, iż przyjmowanie metforminy dwa razy dziennie w dawce 500 mg przez okres 6 miesięcy (łącznie z postępowaniem behawioralnym) wiąże się ze statystycznie istotnie większą redukcją stężenia FPG w porównaniu do placebo (p = 0,08).” Według analityków Agencji wnioskowanie takie jest błędne, w związku z przyjęciem przez wnioskodawcę za istotny statystycznie wynik, gdzie wartość p=0,07 lub p=0,08. Za istotne statystycznie autorzy badania Lehtovirta 2001 przyjmowali wynik z wartością p<0,05 i tak też powinien postąpić wnioskodawca.”</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do komentarza AOTMiT:</u> Autorzy AKL wnioskodawcy zgadzają się z opinią analityków Agencji. A zatem otrzymana w badaniu redukcja masy ciała oraz redukcja stężenia FPG w porównaniu z placebo nie wykazuje znamienności statystycznej.</p>
<p>Rozdział 4.3. str. 32-34</p>	<p><u>Komentarz AOTMiT</u> zawarty w akapicie Akapit Ocena modelu wnioskodawcy</p> <p><u>Wyjaśnienia do komentarza AOTMiT</u> Wyjaśnienia odnoszące się do kwestii skuteczności: W wyjaśnieniach do komentarza dotyczącego komentarza AOTMiT w rozdziale 3.3.1.5 (str. 24, ostatni akapit) odniesiono się do populacji</p>

włączonej do badania klinicznego *Hydrie 2012*. („Sposób rekrutacji do badania *Hydrie 2012* nie pozwalał co prawda na jednoznaczne stwierdzenie czy pacjenci byli świadomi swojego stanu przed rozpoczęciem badania i czy zalecono im wcześniej terapię behawioralną, jednakże nie można również jednoznacznie dowieść, że taka sytuacja nie mogła mieć miejsca. W kryterium włączenia do badania nie znalazł się co prawda zapis dotyczący niepowodzenia terapii behawioralnej, ale jednocześnie warunek ten nie stanowił kryterium wykluczenia z analizowanego badania. Mając na uwadze powyższe, zdecydowano o uwzględnieniu danych pochodzących z badania *Hydrie 2012* w głównej części analizy klinicznej”).

W nawiązaniu do metodyki przyjętej w analizie klinicznej, w analizie ekonomicznej przyjęto, że wyniki z badania *Hydrie 2012* mogą odpowiadać wnioskowanej populacji. Badanie *Lehtovirta 2001* zostało przeprowadzone na znacznie mniejszej próbie (łącznie 40 pacjentów w porównaniu z ponad 600 pacjentami w badaniu *Hydrie 2012*) i w znacznie krótszym horyzoncie obserwacji (6 miesięcy vs 18 miesięcy w badaniu *Hydrie 2012*), w związku z czym w modelu przyjęto wyniki z badania *Hydrie 2012*. Jako wyniki (w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy) w dłuższym horyzoncie (po 18 miesiącach) przyjęto wyniki badania *Knowler 2002* jako wyniki z badania o długim horyzoncie (10 lat; metformina w dawce 850 mg); oczywiście, przyjęcie wyników z badania *Knowler 2002* jest ograniczeniem, jednak należy mieć na uwadze, że wnioskowane wskazanie wymaga leczenia przewlekłego, w którym horyzont 18 miesięcy jest zbyt krótki na potrzeby modelowania życia chorego we wnioskowanym wskazaniu. Należy również podkreślić, że nie jest oczywiste czy wdrożenie wnioskowanej technologii medycznej będzie u wszystkich pacjentów poprzedzone zaleceniami behawioralnymi (co przedyskutowano w komentarzu do uwagi z rozdziału 3.1.2, str. 16, tab. 8), w związku z czym rozważanie jedynie populacji pacjentów stosującej uprzednio zalecenia behawioralne może nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej (zadaniem analizy ekonomicznej jest modelowanie przebiegu praktyki klinicznej możliwie jak najdokładniej odpowiadającej realiom).

W związku z ograniczeniami dotyczącymi przyjętych w modelu danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy, przeprowadzono na potrzeby niniejszego komentarza obliczenia w czterech scenariuszach:

- scenariusz 1:

6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w trakcie pierwszych 18 miesięcy leczenia na podstawie *Hydrie 2012* (prawdopodobieństwo różne pomiędzy interwencją i komparatorem),
6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w następnych latach na podstawie *Knowler 2002* (prawdopodobieństwo różne pomiędzy interwencją i komparatorem);

- scenariusz 2:

6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w trakcie pierwszych 18 miesięcy leczenia na podstawie *Hydrie 2012* (prawdopodobieństwo różne pomiędzy interwencją i komparatorem),

6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w następnych latach równe prawdopodobieństwu wystąpienia cukrzycy w trakcie pierwszych 18 miesięcy leczenia na podstawie *Hydrie 2012* (prawdopodobieństwo różne pomiędzy interwencją i komparatorem);

- scenariusz 3:

6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w trakcie pierwszych 18 miesięcy leczenia na podstawie *Hydrie 2012* (prawdopodobieństwo różne pomiędzy interwencją i komparatorem),

6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w następnych latach na podstawie *Knowler 2002*

(prawdopodobieństwo równe pomiędzy interwencją i komparatorem; prawdopodobieństwo jak dla metforminy);

- scenariusz 4 (wariant „analiza minimalizacji kosztów”):

6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy w trakcie pierwszych 18 miesięcy leczenia na podstawie *Hydrie 2012*

(prawdopodobieństwo równe pomiędzy interwencją i komparatorem; prawdopodobieństwo jak dla metforminy),

6-miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy

w następnych latach równe prawdopodobieństwu wystąpienia cukrzycy w trakcie pierwszych 18 miesięcy leczenia na podstawie *Hydrie 2012* (prawdopodobieństwo równe pomiędzy interwencją i komparatorem; prawdopodobieństwo jak dla metforminy).

Powyższe scenariusze uwzględniają ponadto następujące korekty związane z komentarzami AOTMiT:

- skorygowane dane dotyczące kosztu monitorowania (uwzględniono uwagę AOTMiT dotyczącą korekty współczynnikiem dla cukrzycy: w scenariuszach przyjęto, że w przebiegu profilaktyki przeciwcukrzycowej nie jest uwzględniona korekta współczynnikiem);
- przyjęto poprawne stopy dyskontowe dla kosztów w stanie modelu odnoszącym się do profilaktyki przeciwcukrzycowej;
- przyjęto dane dotyczące skuteczności leczenia cukrzycy w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej w rozdziale 4.3.2 (str. 24-34 analizy ekonomicznej); rzeczony dane są identyczne dla interwencji i komparatora;
- zmiany w modelu uwzględniające możliwość modelowania życia pacjenta z cukrzycą bez powikłań.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki opisanych powyżej scenariuszy. Poniższe obliczenia przeprowadzono w modelu, w którym usunięte zostały ograniczenia wymienione w rozważanych komentarzach AOTMiT. Ceny progowe zostały wyznaczone z wykorzystaniem oprogramowania TreeAge.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ; wariant z kosztem

ważonym produkcie leczniczym Metformax (30 tabl. i 60 tabl.)

	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN METFORAMX 30 tabl. [zł]	Progowa CZN METFORAMX 60 tabl. [zł]
scenariusz 1							
scenariusz 2							
scenariusz 3							
scenariusz 4							

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ; wariant z kosztem produktu leczniczego Metformax 30 tabl.

	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN METFORAMX 30 tabl. [zł]	Progowa CZN METFORAMX 60 tabl. [zł]
scenariusz 1							
scenariusz 2							
scenariusz 3							
scenariusz 4							

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ; wariant z kosztem produktu leczniczego Metformax 60 tabl.

	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN METFORAMX 30 tabl. [zł]	Progowa CZN METFORAMX 60 tabl. [zł]
scenariusz 1							
scenariusz 2							
scenariusz 3							
scenariusz 4							

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej; wariant z kosztem ważonym produkcie leczniczym Metformax (30 tabl. i 60 tabl.)

	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN METFORAMX 30 tabl. [zł]	Progowa CZN METFORAMX 60 tabl. [zł]
scenariusz 1							
scenariusz 2							
scenariusz 3							
scenariusz 4							

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólna; wariant z kosztem produktu leczniczego Metformax 30 tabl.

	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN METFORAMX 30 tabl. [zł]	Progowa CZN METFORAMX 60 tabl. [zł]
scenariusz 1							
scenariusz 2							
scenariusz 3							
scenariusz 4							

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólna; wariant z

kosztem produktu leczniczego Metformax 60 tabl.

	Koszty	QALY	Koszty	QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN METFORAMX 30 tabl. [zł]	Progowa CZN METFORAMX 60 tabl. [zł]
scenariusz 1	████████	██████	████████	██████	████████	██████	██████
scenariusz 2	████████	██████	████████	██████	████████	██████	██████
scenariusz 3	████████	██████	████████	██████	████████	██████	██████
scenariusz 4	████████	██████	████████	██████	████████	██████	██████

Wnioski płynące z obliczeń przeprowadzonych na potrzeby komentarzy AOTMiT nie odbiegały od wniosków z analizy dołączonej do przedmiotowego wniosku:



W kwestii nie uzyskania przez analityków Agencji wyników zgodnych z przedstawionymi w analizie:

Możliwe jest, że na różnice w uzyskanych wynikach wpłynęło oprogramowanie komputerów: obliczenia z wykorzystaniem programu TreeAge mogą różnić w zależności od wersji TreeAge oraz ilości procesorów. Wydaje się, że zasadne byłoby przedstawienie w Analizie weryfikacyjnej wyników uzyskanych przez analityków Agencji, co pozwoliłoby na względną ocenę istotności różnic na wnioski jakościowe płynące z analiz.

Rozdział
5.3.2,
str. 42

W opinii analityków AOTMiT największym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak uwzględnienia wariantów wskazujących na wzrost populacji docelowej po objęciu refundacją preparatów metforminy we wskazaniu on-label. Należy jednak podkreślić, iż wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Metformax 500 jest węższe niż wskazanie, w którym refundowane są obecnie produkty lecznicze zawierające metforminę. W związku z powyższym liczebność populacji docelowej po objęciu refundacją preparatów metforminy nie powinna przekraczać liczebności populacji stosującej obecnie produkty zawierające omawianą substancję czynną refundowane we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”.

W analizie wpływu na budżet w oszacowaniach liczebności populacji zdecydowano o wykorzystaniu danych *IMS Medical Index* zawierających informacje o rzeczywistej populacji pacjentów stosujących metforminę w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy. Z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych o liczbie pacjentów, którzy pomimo stosowania się do zaleceń związanych z modyfikacją stylu życia w postaci ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie mogą uzyskać prawidłowego stężenia glukozy

we krwi uznano, że **powyższe dane jako jedyne dostępne pozwalają przeprowadzić możliwie najbardziej wiarygodne obliczenia.**

Przedstawione przez Agencję oszacowania alternatywne (tabela 32, str. 42) opierają się na:

- założonych przez analityków AOTMiT wartościach odsetka leczenia stanu przedcukrzycowego (bez uzasadnienia przyjętych wartości),
- odsetkach populacji po niepowodzeniu leczenia behawioralnego nie potwierdzonych żadnymi źródłami,
- rozkładzie objęcia leczeniem szacowanej populacji bez uzasadnienia, na jakiej podstawie przyjęto podane wartości.

Brak uzasadnienia zakresu zmienności zastosowanych parametrów i sposobu ich określenia znacznie podważa wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Należy również zaznaczyć, iż otrzymane przez analityków AOTMiT wyniki cechują się bardzo szerokim zakresem zmienności w zależności od przyjętych założeń i nie wskazują, który scenariusz jest najbardziej prawdopodobny, a jedynie stanowią zbiór różnych wariantów. Biorąc pod uwagę znaczne ograniczenia analizy przedstawionej przez AOTMiT, nie należy na jej podstawie wyciągać wniosków dotyczących prawdopodobnego wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Metformax 500. Oszacowania te ze względu na swoje ograniczenia wypunktowane powyżej nie powinny ponadto stanowić podstaw do podejmowania decyzji o finansowaniu leku Metformax 500. Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez Wnioskodawcę została oparta na **dostępnych danych pozwalających przeprowadzić możliwie najbardziej wiarygodne obliczenia.**

Rozdział
2.1,
str. 8

Komentarz AOTMiT:

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit”. Rozwiązanie to nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych. W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się na nieprzedstawianie założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

Wyjaśnienia do komentarza AOTMiT

Zgodnie z zapisem ustawowym (art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte)

analiza racjonalizacyjna „... powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”

Przywołany artykuł wyraźnie wskazuje, że w analizie racjonalizacyjnej należy przedstawić rozwiązania [dotyczące refundacji produktów leczniczych], których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych i nie wynika z niego, że jedynym słusznym rozwiązaniem doprowadzającym do oszczędności jest „objęcie refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych”. Wynika z tego, że ustawa odnosi w tym przepisie obejmowanie refundacją do rozwiązań przedstawianych w analizie racjonalizacyjnej, a nie do leków, środków [...].

Całkowicie nieuzasadnione z jakichkolwiek względów celowościowych bądź innych wydaje się interpretowanie zawężająco wyrażenia „objęcie refundacją rozwiązań” jako wyłącznie dotyczącego formalnego procesu objęcia refundacją produktów leczniczych na podstawie art. 24 ust. 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej. W sensie pozytywnym wynika z tego, że zakres znaczeniowy tego wyrażenia obejmuje również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu).

Proponowane rozwiązanie w pełni odpowiada na potrzebę, dla której koncepcja analizy racjonalizacyjnej została wprowadzona do legislacji, czyli wykazanie, w jaki sposób uwolnić środki w refundacji w wysokości co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu.

W analizie racjonalizacyjnej dla leku Metformax 500 przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efekty jego wdrożenia przedstawione zostały na przykładzie grupy limitowej (nr 160.1) uzyskując oszczędności kilkukrotnie wyższe niż szacowany wzrost kosztów refundacji przedstawiony w analizie wpływu na budżet dla przedmiotowego produktu. Przedłożona analiza racjonalizacyjna przedstawia zatem rozwiązania dotyczące refundacji leków, których objęcie refundacją [tych rozwiązań, a nie nowych leków] spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet produktu Metformax 500 i w związku z czym jest zatem w pełni zgodna z przywołanymi zapisami ustawy o refundacji.

Rozdział
4.4.2
str. 36;

Komentarz AOTMiT:

„W opinii analityków, ze względu na to, że wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie, w którym preparaty zawierające metforminę są refundowane off-label, istnieje możliwość, że w przypadku objęcia

preparatu Metformax 500 refundacją we wnioskowanym wskazaniu, jako refundacją wskazania rejestracyjnego, pozostałe preparaty metforminy w dalszym ciągu będą refundowane off-label. Przy takim scenariuszu jako refundowany komparator dla preparatu Metformax należałoby uznać inne preparaty zawierające metforminę w dawce 500 mg i zachodziłyby okoliczności art. 13 ustawy o refundacji."

Wyjaśnienia do komentarza AOTMiT

Wnioskowanym dla produktu leczniczego Metformax 500 wskazaniem jest „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie w którym preparaty zawierające metforminę są refundowane off-label „Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”. W sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Metformax 500 we wnioskowanym wskazaniu, inne produkty lecznicze nie będą mogły już być refundowane off-label we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”, a ich refundacja będzie możliwa jedynie we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” z wyłączeniem części wskazania („nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”). Inne produkty lecznicze nie będą mogły już być refundowane off-label we wnioskowanym wskazaniu, gdyż będzie istniała technologia medyczna finansowana ze środków publicznych, w związku z czym nie będą miały zastosowania zapisy art. 40 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym dla wnioskowanej technologii medycznej alternatywną opcją terapeutyczną będzie brak leczenia farmakologicznego, w związku z czym nie zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o refundacji.

Dodatkowo należy zauważyć, że zgodnie z art. 10. ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji nie może być refundowany „lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny w stanach klinicznych, w których możliwe jest skuteczne zastąpienie tego leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego poprzez zmianę stylu życia pacjenta”. Niezgodne z przytoczonym art. 10. ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji byłoby przyjęcie, że leki zawierające metforminę będą refundowane we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” z wyłączeniem części wskazania („nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”, co oznaczałoby refundację w stanie „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), przed zastosowaniem ściśle

	<p>przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych w celu uzyskania prawidłowego stężenia glukozy we krwi”. Wytyczne leczenia nieprawidłowej tolerancji glukozy, zalecają aby pierwszą opcją terapeutyczną była zmiana stylu życia pacjenta (w tym zmiany żywieniowe). Inne produkty lecznicze mogłyby być zatem refundowane off-label we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)” z wyłączeniem części wskazania („nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi”), jedynie u pacjentów, u których z jakichkolwiek przyczyn nie może być wdrożona zmiana stylu życia.</p>
--	---

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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

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

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

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