

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.33.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”

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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

Krzysztof Orłowski

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”

Czego dotyczy DKI⁴:

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 2021 r., poz. 523)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 97 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 97 z późn. zm.)

⁴ 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 pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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.

Jestem pracownikiem oraz osobą reprezentującą firmę Novartis Poland sp. z o.o. w postępowaniu refundacyjnym

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK!

⁵ niepotrzebne skreślić

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
s. 22; s.43	<p><u>Komentowane Fragmenty s.22:</u> „wybór zasadny (zgodnie z wymaganiami minimalnymi); wybór niezasadny (zgodnie z wytycznymi Agencji i założeniami wnioskodawcy w AWB).”</p> <p><u>Komentowany Fragment s.43:</u> „W AWB w przeciwieństwie do AKL i AE wnioskodawcy w ramach komparatorów uwzględniono również certolizumab pegol. W AKL i AE jako komparator analizowano jedynie etanercept”</p> <p>Komentarz: Różnica między przyjęciem jednego komparatora w analizie klinicznej i dwóch w analizie wpływu na budżet wynikała z faktu, że celem analizy klinicznej jest ocena efektywności i bezpieczeństwa, która zgodnie z (przytaczanymi również w analizie weryfikacyjnej Agencji) rekomendacjami jest w przypadku spondyloartropatii bez zmian radiograficznych porównywalna dla inhibitorów TNF-alfa np.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PBAC 2020 s. 51 "Uznano, że założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie LMPCh (SEK, CER i golimumabu) jest zasadne" • Rekomendacja NICE 2021 s. 32 "W rekomendacji NICE 2021 poinformowano o wykonaniu metaanalizy sieciowej porównującej SEK z innymi inhibitorami TNF-alfa (ETA, ADA, GOL, CER) w leczeniu pacjentów z nr-axSpA. Jej wyniki nie wykazały różnic istotnych statystycznie w analizowanych punktach końcowych" • Rekomendacja UpToDate s.37 "Jednocześnie, warto zwrócić uwagę, iż w zaleceniach UpToDate 2021 wskazano, iż przeciwciała IL-17 i inhibitory TNFα mają podobną skuteczność w leczeniu SpA osiowej" <p>Celem analizy wpływu na budżet było jak najlepsze oddanie efektów finansowych decyzji o refundacji Cosentyxu w związku z czym komparatorami były wszystkie dostępne aktualnie w programie B.82 leki.</p>
s. 23, Tabela 11.	<p><u>Komentowany fragment s.23:</u> „Nie uwzględniono wszystkich punktów końcowych zgodnych z ocenianym programem lekowym, np. odpowiedzi wg ASDAS czy oceny aktywności choroby wg pacjenta lub lekarza w skali Likerta, a także istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite.</p> <p>Przedstawione punkty końcowe zdefiniowano bardzo szczegółowo (np. ocenę jakości życia ograniczono do konkretnych kwestionariuszy), co może uniemożliwiać włączenie wyników ocenianych za pomocą innych narzędzi."</p>

	<p>Komentarz: Szczegółowe definicje punktów końcowych przygotowano w oparciu o wyniki wstępnego wyszukiwania przeprowadzonego na etapie przygotowania APD.</p> <p>Szczegółowe definicje punktów końcowych nie stały się powodem do wyłączenia wyników jakości życia ocenianych za pomocą innych narzędzi. W związku z czym nie miały wpływu na ograniczenie jakości analizy ani pominięcie istotnych badań.</p>
s. 24	<p><u>Komentowany fragment s 24:</u> „Do analizy klinicznej włączono także „przeeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategię wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo sekukinumabu w populacji pacjentów nr-axSpA.”</p> <p>Tak zdefiniowane kryteria uniemożliwiły włączenie do AKL wnioskodawcy opracowań wtórnych dla całej wnioskowanej populacji (pominięto obwodową postać choroby). ”</p> <p>Komentarz: Jak wskazują autorzy wytycznych portugalskich (SPR 2016) gdy mowa jest o postaci obwodowej nr-SpA to w kontekście aktualnych zaleceń, zakłada się, że pacjenci mają objawy zarówno osiowe jak i obwodowe, ale to objawy pozaosiowe przyczyniają się do ogólnego poziomu aktywności choroby.Error! Bookmark not defined. Powyższe informacje potwierdza wypowiedź dr Marcina Stajszczyka, Przewodniczącego Komisji ds. Polityki Zdrowotnej i Programów Lekowych Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego: <i>„podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych czy palców.”</i></p> <p>W związku z powyższym można założyć, że opisane dowody naukowe dobrze opisują skuteczność i bezpieczeństwo Cosentyxu w całym spektrum spondyloartropatii.</p>
S. 24	<p><u>Komentowany fragment s 24:</u> „W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono nieprawidłowo, ze względu na zastosowanie w strategiach słów kluczowych odnoszących się do części wnioskowanej populacji (tj. osiowej SpA), co nie pozwalało na odnalezienie badań dla całej wnioskowanej populacji. Przy czym dla osiowej SpA zastosowano tylko hasła tekstowe, nie użyto tych słownikowych (MeSH). Nie jest jasne dlaczego w strategiach zastosowano hasła (tekstowe i słownikowe) odnoszące się do ZZSK, a nie hasła MeSH odnoszące się do SpA.”</p> <p>Komentarz: Pomimo pewnych niedoskonałości zastosowanej strategii wyszukiwania, rezultaty strategii wyszukiwania przedstawione w Analizie</p>

	<p>Klinicznej są zgodne z wynikami wyszukiwania analityków AOTMiT (z dnia 29.06.2021).</p> <p>W związku z powyższym powyższy komentarz nie powinien rzutować na percepcję jakości odszukanych dowodów naukowych wykorzystanych w analizach.</p>
s. 27	<p><u>Komentowany fragment s. 27:</u> „Badanie PREVENT jest badaniem trwającym. Wnioskodawca nie przedstawił danych z fazy przedłużonej, np. dotyczących bezpieczeństwa. Warto zaznaczyć, że w dostępnych publikacjach z badania PREVENT dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono wybiórczo (np. dla zdarzeń niepożądanych występujących u >5% pacjentów lub >5% przypadków na 100 pacjento-lat). Taki sposób raportowania danych może pomijać rzadko występujące zdarzenia niepożądane związane z ocenianym lekiem.”</p> <p>Komentarz: Badanie PREVENT jest badaniem 2-letnim (z możliwym 2-letnim extension), które wciąż trwa. Oznacza to, że cały czas pojawiają się i będą pojawiać się kolejne dane.</p> <p>Obecnie dostępna jest publikacja <i>Deodhar A et al. Arthritis & Rheumatology 73;1 (2021) pp 110–120</i> (52 tygodnie). Na ostatnim kongresie EULAR w czerwcu 2021 pojawił się abstrakt <i>POS0200 Poddubny D et al. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.143</i> (2 lata). Obejmują one dane dotyczące również bezpieczeństwa. Pomimo przedstawionego powyżej sposobu raportowania danych, w obu podkreślono dodatkowo, że profil bezpieczeństwa leku był zgodny z poprzednimi raportami i nie pojawiły się żadne nowe czy też nieoczekiwane zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa, co wyklucza pomijanie rzadko występujących zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie wiemy, że SEK po wprowadzeniu do obrotu został zastosowany u ponad 500 000 chorych (w różnych wskazaniach), a jego profil bezpieczeństwa jest dobrze znany i stale monitorowany.</p> <p><u>Komentowany fragment s. 27:</u> „Między badaniem PREVENT a ocenianym programem lekowym obserwowano rozbieżności w kryteriach włączenia populacji. Do badania kwalifikowano pacjentów z przewlekłym bólem krzyża trwającym ≥ 6 miesięcy, z kolei do ocenianego programu będą włączani pacjenci z bólem trwającym > 3 miesiące. W badaniu uczestnicy musieli wcześniej stosować terapię ≥ 2 NLPZ w najwyższej rekomendowanej dawce przez łącznie 4 tygodnie, przy czym w przypadku nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań mogli ją otrzymywać krócej. W ocenianym programie pacjenci muszą wcześniej przyjmować ≥ 2 NLPZ stosowane kolejno przez ≥ 4 tygodnie każdy (podawane w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej dawce. Do badania włączano pacjentów z m.in. nietolerancją na ≥ 1 inhibitor TNF, natomiast do programu będą kwalifikowane osoby z działaniami niepożądanymi w trakcie terapii maksymalnie 2 inhibitorami TNF alfa. Ponadto do badania włączano pacjentów leczonych wcześniej syntetycznymi LMPCh, o których nie wspomina się w ocenianym programie lekowym w kontekście osiowej SpA.”</p>

Komentarz: Ze względu na planowane wprowadzenie leku w danym wskazaniu w Unii Europejskiej i USA, badanie PREVENT zostało zaprojektowane zgodnie z wytycznymi EMA/EMEA dla AS (EMA 2009), uznanymi za istotne dla badań w nr-axSpA, jak również zgodnie z wytycznymi określonymi przez FDA. Rozpoznanie nr-axSpA w populacji pacjentów w badaniu PREVENT opierało się na kryteriach klasyfikacyjnych ASAS dla osiowej spondyloartropatii, w których określono czas trwania bólu na co najmniej 3 miesiące – kryteria włączenia do badania spełniają ten warunek, jednocześnie nie zmieniając profilu populacji badanej.

Czas stosowania 2 NLPZ w najwyższej rekomendowanej dawce, wytyczne międzynarodowe określają aktualnie na łącznie 4 tygodnie (*van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–14*), co zostało uwzględnione w projekcie badania. Bez wpływu na profil populacji badanej i wyniki leczenia.

W badaniu, dozwolone było włączenie pacjentów po zastosowaniu inhibitorów TNF alfa przed randomizacją, jeśli stwierdzono niewystarczającą ich skuteczność lub nietolerancję. Jednak jednocześnie ta grupa chorych stanowiła około 10%. Natomiast do Programu Lekowego możliwa jest (jako opcja) kwalifikacja pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do PL B.82. Nie jest to więc główna populacja w PL B.82

Komentowany fragment s. 27: „W badaniu PREVENT po 20 tyg. pacjenci mogli przejść do niezaślepionego leczenia SEK lub standardowego (inhibitorami TNF), co powodowało, że wielu pacjentów pierwotnie przydzielonych do porównywanych grup nie było w nich podczas oceny w 52 tyg. badania. Pomiędzy 20 a 52 tyg. terapię zmieniło ok 51% pacjentów z grupy SEK (z dawką nasycającą) oraz 64% chorych z grupy PLC.”

Komentarz: Odsetek pacjentów, który zmienił grupy zaślepienie na leczenie niezaślepienie pomiędzy 20 a 52 tygodniem leczenia, w praktyce dla pacjentów otrzymujących SEK nie oznaczał zmiany leczenia. Większość pacjentów kontynuowała bowiem leczenie SEK (zaledwie pojedyncze osoby zdecydowały się na leczenie standardowe – inhibitorami TNF alfa). Ostatecznie w 52 tygodniu leczenia grupa SEK 150mg LD liczyła 156 pacjentów (84,3%), a SEK 150mg NL 165 pacjentów (89,7%)

Komentowany fragment s. 27: „W badaniu PREVENT w 16 tyg. dane nie były dostępne dla łącznie 4,9% pacjentów (5,4% z grupy SEK z dawką nasycającą vs 4,8% z grupy PLC). Ok. 13% uczestników przerwało badanie przed 52 tyg. (najczęściej wynikało to z decyzji pacjenta/opiekuna [6,5% w grupie SEK z dawką nasycającą vs 4,8% w grupie PLC] lub braku

	<p>skuteczności [5,4% w grupie SEK z dawką nasycającą vs 5,9% w grupie PLC).</p> <p>Komentarz: W badaniu EMBARK randomizacji poddano 225 pacjentów, z czego 10 (po 5 z każdej porównywanej grupy) wyłączono z oceny skuteczności ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia odnoszących się do ASAS (oceniono ich na podstawie badania radiograficznego a nie MRI). 1 z tych 10 pacjentów wyłączono z analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie otrzymał dawki leku. 12 tydz. badania ukończyło 100 pacjentów w grupie ETA i 106 w grupie PLC (dla 4,2% pacjentów uwzględnionych w analizie mITT nie było dostępnych danych).</p>
s. 28	<p><u>Komentowany fragment s. 28:</u> „Między badaniami włączonymi do porównania pośredniego obserwowano dodatkowe różnice kliniczne i metodologiczne.</p> <p>W badaniu PREVENT ponad 26% uczestników (z grupy SEK z dawką nasycającą lub PLC) przyjmowało jednocześnie metotreksat lub sulfasalazynę, natomiast w EMBARK ok. 20% pacjentów kontynuowało terapię syntetycznymi LMPCh9. Ponadto w badaniu PREVENT ponad 8% chorych otrzymywało jednocześnie kortykosteroidy, a w badaniu EMBARK nie wspomniano o tych lekach.”</p> <p>Komentarz: Ze względu na fakt, że porównywane są odrębne badania kliniczne spodziewamy się pewnych różnic. Można jednak przyjąć, że wielkość grup stosujących jednocześnie syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, w obu badaniach były zbliżone (główne LMPCh to właśnie metotreksat i sulfasalazyna)</p> <p><u>Komentowany fragment s. 28:</u> „Między badaniami zauważono różnice w odsetkach pacjentów otrzymujących PLC, u których oceniono skuteczność leczenia według, np. ASAS czy ASDAS (patrz tab. 14 niniejszej AWA). W badaniu PREVENT zanotowano wyższe odsetki osób z odpowiedzią (ASAS40, ASAS20, ASAS5/6), natomiast niższe – z remisją częściową (ASAS) lub nieaktywną chorobą (ASDAS-CRP).</p> <p>Między badaniami obserwowano różnice w sposobie analizowania wyników oraz radzenia sobie z brakującymi danymi. W ocenie skuteczności w badaniu PREVENT stosowano analizę ITT, natomiast w badaniu EMBARK analizę mITT. W badaniu PREVENT poinformowano, że brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi dla zmiennych binarnych lub wyliczono je jako powtórzenie pomiarów modelem efektów mieszanych (MMRM) dla zmiennych ciągłych do 20 tyg. badania. W badaniu EMBARK dla brakujących danych stosowano wartości z ostatniej obserwacji (LOCF).”</p> <p>Komentarz: Różnice te, w przypadku porównania, przemawiają na korzyść sekukinumabu, ponieważ w przypadku badania PREVENT zastosowano bardziej rygorystyczne metody statystyczne:</p>

	<p>mITT (stosowany w EMBARK) jest to podzbiór populacji ITT i umożliwia wykluczenie niektórych zrandomizowanych pacjentów w uzasadniony sposób - takich jak pacjenci, którzy zostali uznani za niekwalifikujących się po randomizacji lub niektórzy pacjenci, którzy nigdy nie rozpoczęli leczenia. Analiza ITT obejmuje każdego pacjenta, który jest randomizowany zgodnie z randomizowanym przydziałem leczenia.</p> <p><i>Gupta SK Perspect Clin Res 2011 Jul-Sep; 2(3): 109–112.</i></p> <p>Podobnie w przypadku metod zastosowanych do radzenia sobie z brakującymi danymi – NRI czyli non-responder imputation jest uznawana za najbardziej rygorystyczną metodę</p> <p><u>Komentowany fragment s. 28:</u> „W AKL wnioskodawcy odnaleziono rozbieżności w wynikach porównania pośredniego. Gdy nie można ich było wytłumaczyć sposobem zaokrąglania danych, w niniejszej AWA podawano wyliczenia analityka Agencji. Ponadto nieprawidłowo przypisano wyniki RR dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych (na odwrót) kalkulowanych w oparciu o dane z badania EMBARK. Mimo to, zidentyfikowane nieprawidłowości, nie powodowały zmiany wnioskowania z analizy. W niniejszej AWA przedstawiono poprawione wyliczenia.”</p>
s. 31	<p><u>Komentowany fragment s. 31:</u> „Analityk Agencji przeszukał strony internetowe ww. organizacji rejestracyjnych (w dniu 08.07.20221 r.) i nie odnalazł komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEK skierowanych do osób wykonujących zawodu medyczne. Przy czym odnalazł zalecenie odnoszące się do dodania do ChPL zapalenia naczyń z nadwrażliwości jako rzadkiego działania niepożądanego SEK (PRAC 2021) [na dzień 28.07.2021 r. niniejszej informacji nie zawarto w ChPL Cosentyx].”</p> <p>Komentarz: Zgodnie z harmonogramem prac, obecnie centralnie odbywa się proces zmiany zapisów w ChPL, związany z dodaniem do możliwych zdarzeń niepożądanych, występujących rzadko (czyli rzadziej niż 1/1000 przypadków), zapalenia naczyń z nadwrażliwości. Po zakończeniu procesu, zmiany zostaną wprowadzone równolegle w polskiej wersji ChPL. Pojawienie się zmiany nie było związane z koniecznością wysłania komunikatu do osób wykonujących zawody medyczne, nie zmienia również profilu bezpieczeństwa leku.</p>
s.32	<p><u>Komentowany fragment s. 32:</u> „Podkreślono, że wyniki są niepewne i nie można wykluczyć, że SEK jest mniej skuteczny niż inhibitory TNF-alfa” (...)</p> <p>Komentarz: Wyniki wykonanego porównania w populacji ITT wskazały mniejszą korzyść SEK w porównaniu do CER w odpowiedzi BASDAI50 i ASAS20 oraz do GOL w odpowiedzi ASAS20." s.32 ale "Ostatecznie PBAC uznał za zasadne kliniczne twierdzenie o „nie gorszości” porównywanych leków pod względem skuteczności i bezpieczeństwa</p>

s.35	<p><u>Komentowany fragment s. 35:</u> Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania SEK nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi [***]. Oszacowana maksymalna cena zbytu preparatu Cosentyx (sekukinumab) jest niższa od zaproponowanej ceny zbytu netto [***] zarówno z uwzględnieniem mechanizmu RSS, jak i bez RSS z perspektywy płatnika i wspólnej.</p> <p>Komentarz: Należy zauważyć, że zaoferowany instrument dzielenia ryzyka wpływa na obniżenie efektywnej ceny zbytu netto i po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka efektywna cena zbytu netto jest niższa niż cena progowa tj. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania SEK nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA</p>
s.45	<p><u>Komentowany fragment s. 45:</u> Jeszcze wyższą liczebność populacji (osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją) wskazała Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii (prof. Brygida Kwiatkowska) – od 2 000 do 4 000."</p> <p>Komentarz: Powyższe liczby nie zostały wskazane bezpośrednio przez Panią Profesor, ale były w analizie estymowano na podstawie wskazywanych przez Panią Profesor wartości „Obecnej liczby chorych w Polsce” oraz „Odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją”. Ze względu na konstrukcję pytania nie można jednoznacznie stwierdzić czy wskazane wartości uwzględniają odsetek pacjentów zdiagnozowanych oraz czy uwzględniają możliwość stosowania innych leków oraz jaki będzie czas dochodzenia do osiągnięcia takiego odsetka pacjentów. W związku z tym należałoby założyć, że wskazane wartością mogą stanowić wartości teoretycznie maksymalne.</p>
s. 56	<p><u>Komentowany fragment s. 56</u> „Analiza kliniczna: strategia wyszukiwania nie została opracowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu decyzyjnego (zastosowano w niej hasła tekstowe i słownikowe odnoszące się do ZZSK, tylko hasła tekstowe odnoszące się do osiowej SpA oraz żadnych haseł odnoszących się do obwodowej SpA).”</p> <p>Komentarz: Wytyczne kliniczne wskazują na brak danych klinicznych dla populacji o izolowanej postaci obwodowej SpA. Pacjenci z SpA o przewodze objawów obwodowych stanowią specyficzną podgrupę pacjentów. Ale jeśli wykluczy się z tej grupy pacjentów z ŁZS, pozostali, będąc grupą bardziej klinicznie niejednorodną, zwykle nie są włączani do kontrolowanych badań klinicznych w celu oceny nowych metod leczenia.</p> <p>Ze względu na niejednorodność populacji o izolowanej postaci obwodowej SpA (po wyłączeniu pacjentów z ŁZS) nie istnieją specyficzne / charakterystyczne dla tej grupy terminy wyszukiwania.</p>
s. 56	<p><u>Komentowany fragment s. 56</u> „Analiza ekonomiczna: wykonano analizę minimalizacji kosztów, pomimo niewykazania równoważności klinicznej,</p>

	<p>braku różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi terapiami czy równorzędności terapeutycznej w wynikach zdrowotnych porównywanych substancji.”</p> <p>Komentarz: Wytyczne kliniczne nie wskazują na przewagę któregośkolwiek inhibitora TNF-alfa (przegląd wytycznych klinicznych opisany w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku).</p> <p>Analiza oparta o wyniki porównania pośredniego przez wspólną referencję wykazała zbliżoną skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w ogólnej populacji pacjentów z nr-axSpA.</p> <p>Terapia sekukinumabem jak i etanerceptem wiązała się z podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6; • częściowej remisji wg ASAS; • nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP podczas 12./16. tyg.; • redukcję aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem BASDAI oraz ASDAS-CRP; • poprawy sprawności fizycznej mierzonej wskaźnikiem BASFI; • obniżenia hsCRP. <p>Pod względem jakości życia leczenie sekukinumabem w porównaniu z etanerceptem nie różniło się istotnie statystycznie zarówno w zakresie średniej zmiany kwestionariusza generycznego SF-36 w domenie zdrowia fizycznego jak i kwestionariusza chorobowo specyficznego ASQoL.</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
	Brak uwag

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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 2021 r., poz. 523)

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

* 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
	Brak uwag

* 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
	Brak uwag

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