

Załącznik 2 do pisma z dnia 13.06.2022 – Odpowiedź na pismo **OT.4231.21.2022.TG.2**

W odpowiedzi na pismo nr OT.4231.21.2022.TG.2 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., kod EAN: 07613421054038 w ramach programu lekowego „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji:

Informacje zawarte nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: *Odnaleziono badanie obserwacyjne/przegląd literatury opublikowany po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: Vinit C. i in. Real-Life Indications of Interleukin-1 Blocking Agents in Hereditary Recurrent Fevers: Data From the JIRcohort and a Literature Review. Front Immunol, 2021, Vol. 12: 744780, Published online 2021 Nov 11. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744780.*

Ponadto odnaleziono 2 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania we wnioskowanych wskazaniach, tj.: 1) Terreri MTRA i in. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. Rev Bras Reumatol Engl Ed. Jan-Feb 2016;56(1):37-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.08.019>. Epub 2015 Oct 20 oraz 2) Hentgen V i in. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. Seminars in Arthritis and Rheumatism, Volume 43, Issue 3, December 2013, Pages 387-391 doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.04.011>.

Odpowiedź: Publikacja Vinit 2021, wskazana jako opublikowana po dacie zakończenia wyszukiwania, a przed datą złożenia wniosku została odnaleziona i poddana analizie. Publikacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do przedmiotowej analizy klinicznej. W szczególności w publikacji nie podano informacji na temat dawkowania kanakinumabu i/lub anakinry. Dodatkowo wspomniane badanie/przegląd nie spełnia kryteriów dotyczących analizowanych punktów końcowych. Celem pracy Vinit 2021 było wyłącznie zbadanie przyczyn rozpoczęcia terapii inhibitorami IL-1, w publikacji nie przedstawiono natomiast wyników odnoszących się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kanakinumabem i/lub anakinrą. Należy dodatkowo zauważyć, że publikacja Vinit 2021 obejmuje dane z rejestru JIRcohort, z którego wyniki zostały zaprezentowane w przedłożonej analizie klinicznej

(publikacja Hentgen 2020¹). W związku z przedstawionymi argumentami odstąpiono od uzupełnienia analizy klinicznej wynikami wskazanego przez analityków AOTMiT badania.

Dokument analizy problemu decyzyjnego został uzupełniony o wskazane 2 dodatkowe publikacje wytycznych praktyki klinicznej (*Terreri 2016, Hentgen 2013*), które zostały odnalezione przez analityków AOTMiT. Rekomendacje zawarte w odnalezionych dokumentach są spójne z zaleceniami przedstawionymi we wcześniej włączonych opracowaniach eksperckich i potwierdzają wcześniejsze wnioskowanie.

II. Analiza kliniczna (AKL)

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią medyczną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: *Przedstawiony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny zawiera zestawienie wyników badań dla kanakinumabu oraz anakinry w porównaniach z placebo, nie zawiera jednak bezpośredniego porównania ww. substancji w ramach badania head to head, ani innych porównań pośrednich/ metaanaliz. W przypadku wybranych populacji przedstawionych w ramach analizy klinicznej, m. in. chorych z rodzinną gorączką śródziemnomorską oporną na leczenie kolchicyną (crFMF, ang. colchicine resistant familial mediterranean fever) przedstawione wyniki analizy podgrup mogą być przedmiotem analizy w ramach porównania pośredniego (przy uwzględnieniu heterogeniczności badań, tj. przykładowo różnic w zakresie wieku pacjentów kwalifikujących się do badania). Należy mieć na uwadze, że przeprowadzenie porównania pośredniego w ww. subpopulacji może również skutkować wymogiem modyfikacji analizy ekonomicznej adekwatnie do wyników tego porównania i spełnieniem odpowiednich wymagań Rozporządzenia.*

Odpowiedź: Jak zaznaczono w przedłożonych dokumentach, w analizie klinicznej odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego kanakinumabu z anakinrą przez wspólną grupę referencyjną placebo z uwagi na znaczną heterogeniczność badań oraz różne definicje punktów końcowych.

Badania CLUSTER (RCT, kanakinumab vs placebo) i Ben-Zvi 2017 (RCT, anakinra vs placebo) to jedyne badania, które umożliwiłyby ewentualne porównanie skuteczności leków w podgrupie pacjentów dorosłych z crFMF. W badaniu CLUSTER odpowiedź na leczenie zdefiniowano jednak jako: uwolnienie od ataków występujących wyjściowo do 15. dnia leczenia (ogólna ocena lekarza (PGA) wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby i CRP w normie (≤ 10 mg/l) lub redukcja o $\geq 70\%$ względem wartości wyjściowych) oraz brak nowych zaostrzeń do 16. tygodnia obserwacji. Z kolei w badaniu Ben-Zvi 2017 odpowiedź na leczenie przedstawiono w dwojaki sposób, tj.: jako odsetek pacjentów z < 1 atakiem na mies. lub wyrażoną odsetkiem pacjentów z FMF50, definiowanym jako spełnienie 3 z 4 kryteriów:

¹ Hentgen V, Koné-Paut I, Belot A, Galeotti C, Grateau G. (2021) Long-Term Follow-Up and Optimization of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Real-Life Data from the JIR Cohort. *Front. Pharmacol.* 11(568865):1-8.

- Zmniejszenie częstości ataków o 50%;
- Zmniejszenie częstości ataków stawowych o 50%;
- Zmniejszenie poziomu SAA lub CRP o 50% lub poziom markerów zapalnych w granicach normy;
- Wzrost wartości jakości życia o 50%.

Wychodząc naprzeciwko oczekiwaniom analityków AOTMiT przeprowadzono stosowne porównanie pośrednie kanakinumabu i anakinry w tym zakresie, a jego wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1). Co istotne, pomimo wspomnianych już wcześniej znacznych ograniczeń tej metody, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością ocenianych interwencji. Potencjalne wrażenie o mniejszej sile interwencji w przypadku kanakinumabu może być mylące, gdyż wynika z przyjęcia dużo bardziej restrykcyjnej definicji odpowiedzi na leczenie w badaniu CLUSTER. Tym samym, wnioskowanie na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa obu leków nie uległo zmianie, nie ma również konieczności modyfikacji analizy ekonomicznej.

Tabela 1.
Wyniki porównania pośredniego kanakinumabu i anakinry przez wspólną grupę referencyjną – placebo (metoda Buchera)

Punkt końcowy	KAN vs PLC OB: 4 mies. N = 34	ANA vs PLC OB: 4 mies. N = 25	KAN vs ANA
Odpowiedź na leczenie	RR = 9,00 [1,28; 63,48] ^a	RR = 14,0 [0,87; 224,68] ^b	RR = 0,64 [0,02; 19,15]
		RR = 11,25 [1,65; 76,85] ^c	RR = 0,80 [0,05; 12,37]

OB – okres obserwacji; N – liczba pacjentów

a) Wynik w podgrupie dorosłych pacjentów; b) Odsetek pacjentów z <1 atakiem na mies.; c) Odsetek pacjentów z FMF50

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: Zidentyfikowano niespójność dotyczącą nazewnictwa jednostki chorobowej FCAS/FCU w dokumentacji refundacyjnej. W treści programu lekowego oraz w PICO stosowana jest nazwa bez wyszczególnienia postaci tej choroby, natomiast w celach analiz oraz w ChPL Ilaris wskazanie to dotyczy ostrej postaci. Proszę o przedstawienie uzasadnienia dla takiego podejścia.

Odpowiedź: Zgodnie z zapisami w ChPL produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w „ostrej” postaci FCAS/FCU (severe FCAS/FCU wg anglojęzycznej wersji dokumentu) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem. Tożsame wskazanie dla kanakinumabu przedstawiono m.in. w wytycznych praktyki klinicznej SHARE². Należy przyjąć, iż w praktyce klinicznej, żaden lekarz nie zdecyduje się na rozpoczęcia leczenia kanakinumabem, czy anakinrą u pacjenta

² Haar NM ter, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, Cantarini L, Galeotti C, Grateau G, Hentgen V, Hofer M, Kallinich T, Kone-Paut I, Lachmann HJ, Ozdogan H, i in. (2015) Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 74(9):1636–1644.

z łagodnymi i przemijającymi objawami chorobowymi, pomimo iż kryteria kwalifikacji do programu lekowego zarówno dla kanakinumabu, jak i anakinry nie określają stopnia ciężkości omawianego zespołu chorobowego. Pominięcie określenia „ciężki” FCAS/FCU w zapisach programu lekowego nie będzie miało wpływu na zmianę postępowania przez lekarzy, ani tym bardziej nie wpłynie na zmianę liczebności populacji docelowej.

W kryteriach włączenia do analizy klinicznej również pominięto określenie „ciężki” FCAS/FCU co wynika z faktu, iż w większości odnalezionych badań uwzględniających pacjentów z FCAS/FCU nie podawano informacji na temat stopnia ciężkości tego zespołu chorobowego. Dodanie tego kryterium do wyboru badań znacznie ograniczyłoby, i tak już niewielką, pulę dowodową dla omawianego zespołu chorobowego. Z uwagi, iż większość badań, w których uczestniczyli pacjenci z FCAS/FCU to badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne i zalecenia kliniczne, można przypuszczać, że we włączonych do analizy badaniach uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ciężką/ostrą postacią FCAS/FCU. Brak wspomnianego zapisu w kryteriach włączenia do analizy klinicznej nie ma wpływu na ogólne wnioskowanie dotyczące przedmiotowej populacji docelowej analiz HTA.

III. Analiza ekonomiczna

1) AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: *Przegląd analiz ekonomicznych zawarty w AE wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego określonych w słowniczku rozporządzenia (§ 3.3 pkt 6), tj. przedstawiony przegląd nie zawiera zdefiniowanych kryteriów selekcji oraz oceny wiarygodności wyselekcjonowanych publikacji.*

Odpowiedź: Analizę ekonomiczną uzupełniono o kryteria selekcji dla analiz ekonomicznych (rozd. A.1.1).

W zakresie oceny wiarygodności uwzględniono podejście standardowo stosowane w analizach ocenianych przez AOTMiT w przypadku przeglądu analiz ekonomicznych, tj. ocenę wiarygodności odnalezionych publikacji przedstawiono w sposób opisowy poprzez prezentację kluczowych założeń i wyników analiz (rozd. A.2.) oraz poprzez ocenę przydatności zidentyfikowanych analiz w ramach walidacji konwergencji (rozd. 6.2.). Należy mieć na uwadze, że Wytyczne AOTMiT nie wskazują wystandaryzowanych skal oceny wiarygodności dla publikacji opisujących analizy ekonomiczne (w przeciwieństwie do przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzanego w ramach analizy klinicznej, gdzie w Wytycznych wskazano na konieczność przeprowadzenie oceny wiarygodności z wykorzystaniem określonych narzędzi).

2) Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: Przeprowadzony przegląd badań użyteczności zawarty w AE wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego, określonych w słowniczku rozporządzenia (§ 3. pkt 6), tj. przedstawiony przegląd nie zawiera zdefiniowanych kryteriów selekcji oraz oceny wiarygodności wyselekcjonowanych publikacji.

Odpowiedź: W analizie przedstawiono kryteria selekcji badań dot. użyteczności stanów zdrowia (drugi akapit w rozdz. A.1.2). Niemniej jednak w celu zwiększenia przejrzystości analizy wychodząc na przeciw oczekiwaniu Agencji w ramach uzupełnienia przedstawiono kryteria w formie tabelarycznej.

W zakresie oceny wiarygodności uwzględniono podejście standardowo stosowane w analizach ocenianych przez AOTMiT w przypadku przeglądu użyteczności, tj. ocenę wiarygodności odnalezionych publikacji przedstawiono w sposób opisowy poprzez prezentację kluczowych założeń i wyników raportowanych w publikacjach (rozdz. 3.3). Należy mieć na uwadze, że podobnie jak w przypadku przeglądu analiz ekonomicznych, Wytyczne AOTMiT nie wskazują wystandardyzowanych skal oceny wiarygodności dla badań użyteczności stanów zdrowia (w przeciwieństwie do przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzanego w ramach analizy klinicznej, gdzie w Wytycznych wskazano na konieczność przeprowadzenia oceny wiarygodności z wykorzystaniem określonych narzędzi).

IV. Analiza wpływu na budżet

1) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a).

Wyjaśnienie: Dane przedstawione w tabeli 11. odnośnie potencjalnej liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – autozapalne ZGN, w zakresie liczby pacjentów z populacji docelowej, są niespójne z danymi przedstawionymi w tabeli 1. Cytat rozdz. 1.2.4.3. str. 16: „Zakładając taki sam poziom diagnostyki pacjentów w pozostałych zespołach i odnosząc ten odsetek do liczby pacjentów w programie lekowym B.86, wynoszących [REDACTED]

Odpowiedź: Niespójność w tabelach wynikała z uwzględnienia sprawozdań NFZ z różnych okresów (w tabeli 1 – sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 r., natomiast w tabeli 11 – sprawozdanie NFZ za II kwartał 2021 r.). W ramach uzupełnienia zmodyfikowano dane tak, aby odnosiły się do najbardziej

aktualnego źródła na dzień złożenia wniosku (sprawozdanie NFZ za II kwartał 2021 r.). Wprowadzona modyfikacja ma charakter porządkujący i nie wpływa na wyniki i wnioski z analizy.

2) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b)

Wyjaśnienie: [Redacted]

Odpowiedź: [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3) BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- BIA nie zawiera zestawienia wartości liczbowych w tabeli z „danymi wejściowymi” (rozdział 1.4. tabela 13).
- BIA nie zawiera zestawienia wartości liczbowych, uwzględniających parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości (rozdział A.1.1. tabela 53).

Odpowiedź: Wartości liczbowe wykorzystane w BIA zestawiono w formie tabelarycznej w kolejnych rozdziałach dotyczących poszczególnych parametrów przyjętych w analizie (rozdz. 2.5-2.9). Zestawienie wartości w ramach jednej tabeli cechowałoby się niskim poziomem przejrzystości ze względu na mnogość parametrów i ich różny charakter. Niemniej jednak w celu przedstawienia zbiorczego zestawienia tych parametrów w rozdz. 1.4 w tabeli 13 dodano kolumnę z odniesieniami do tabel, w których zaprezentowane są wartości liczbowe uwzględnione w analizie. Podobny sposób przedstawienia wartości liczbowych przyjęto dla parametrów jednokierunkowych analiz wrażliwości – w rozdz. A.1.1 w tabeli 53 zestawiono odnośniki do tabel zawierających wartości parametrów uwzględnionych w poszczególnych scenariuszach.

V. Wskazanie źródeł danych

1) Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

- W AE publikacje wskazane w tabelach 48–51 (rozdz. 4.1. Wyniki zdrowotne) nie znajdują odzwierciedlenia w bibliografii tej analizy (nie podano ich danych bibliograficznych, lub przypisane numery nie wskazują na odpowiednią publikację).
- W AE wnioskodawcy powołano się na „Dane Zamawiającego” (Tabela 1, str. 14), których nie uwzględniono w bibliografii dokumentu, w związku z czym nie jest możliwa jednoznaczna identyfikacja źródła informacji.
- W BIA wnioskodawcy powołano się na „Dane Zamawiającego” (Tabela 13, str. 19), których nie uwzględniono w bibliografii dokumentu, w związku z czym nie jest możliwa jednoznaczna identyfikacja źródła informacji.
- W analizach zidentyfikowano niedokładne cytowania uniemożliwiające jednoznaczną identyfikację cytowanej pozycji, w AK: 18. Jeyaratnam 2021, 52. Vitale 2016, 55. Gaggiano 2021, 76. Walker 2021, 78. Elmi 2019, 80. Yazılıtas 2019, 85. Laskari 2017, 86. Yildirim [brak roku], 89. Karabulut 2021, 94. Ugurlu 2020, 97. Delaleu 2021, 102. Kuemmerle-Deschner 2020

oraz 104. Wu 2018, w AE: 60. Duteil 2017, w BIA: 12. Informator ekonomiczny – Francja, 21. Wolska-Kuśnierz B 2021 oraz 24. [REDAKTOWANE]. Ponadto poz. 4. w bibliografii AK “Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (1.9.2016)” zawiera nieaktywny link uniemożliwiający pobranie publikacji. Poz. 23. W bibliografii BIA „Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (31.3.2021)” zawiera nieaktualny Dziennik Ustawy, natomiast wskazany link <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> jest nieaktywny.

Odpowiedź: Wszystkie analizy zostały zweryfikowane pod kątem stopnia szczegółowości danych bibliograficznych. Wskazane przez analityków AOTMiT niedokładności w cytowaniu źródeł danych zostały uzupełnione. Jednocześnie, odnosząc się do uwagi dotyczącej pozycji 4. bibliografii analizy klinicznej, należy wyjaśnić, że źródło to zostało zacytowane za dokumentem wytycznych oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016, a dostęp do linku miał miejsce w 2016 roku. Do niniejszego dokumentu dołączono pdf z cytowanym dokumentem wraz z zebraną bibliografią dla wszystkich dokumentów wchodzących w skład dossier HTA. W zakresie uwagi dot. źródła określonego jako „Dane Zamawiającego” w AE i BIA należy zauważyć, że referencje te odnoszą się jedynie do wnioskowanej ceny leku Ilaris®. Cena ta stanowi element wniosku refundacyjnego i nie istnieje jako oddzielna pozycja bibliograficzna.

2) Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: W analizach nie podano imion i nazwisk ekspertów, których opinie wykorzystano w analizie.

Odpowiedź: [REDAKTOWANE]

Dodatkowo proszę również o:

1) Uwzględnienie w analizie klinicznej nw. badań, opublikowanych po dacie złożenia wniosku:

- Yin X i in. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, Issue 3, Art. No.: CD010893, DOI: 10.1002/14651858.CD010893.pub4

- *Hosono K i in. Real-World Safety and Effectiveness of Canakinumab in Patients with Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome or Hyperimmunoglobulinaemia D Syndrome: Interim Results from Post-Marketing Surveillance in Japan. Mod Rheumatol, 2022, May, DOI: 10.1093/mr/roac041*

Odpowiedź: Analiza kliniczna została uzupełniona o wskazane publikacje.

2) *Przekazanie Agencji pełnych tekstów badań oraz dokumentów zatytułowanych „Dane zamawiającego” wykorzystanych w analizach.*

Odpowiedź: Jak wskazano wyżej źródło określone jako „Dane Zamawiającego” odnosi się jedynie do wnioskowanej ceny leku Ilaris®. Cena ta stanowi element wniosku refundacyjnego, nie występuje jako oddzielna pozycja bibliograficzna.

3) *Uwzględnienie w analizie klinicznej komunikatu PRAC opublikowanego na stronie https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf.*

Odpowiedź: Analiza kliniczna została uzupełniona o wskazany komunikat PRAC oraz finalną rekomendację PRAC o podjęciu dalszych kroków wydaną na jego podstawie.