



## **Dotyczy pisma znak OT.423.1.80.2024.2.BLu**

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu odnoszącego się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego:

- Omjjara (momelotinibum), tabletki powlekane, 100 mg, 30, GTIN 05909991526177,
- Omjjara (momelotinibum), tabletki powlekane, 150 mg, 30, GTIN 05909991526184,
- Omjjara (momelotinibum), tabletki powlekane, 200 mg, 30, GTIN 05909991526191,

w ramach istniejącego programu lekowego tj. „B.81. LECZENIE CHORYCH NA NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE Ph(-) (ICD-10: D45, D47.1)”, względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2024 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

### *W ramach analizy klinicznej*

*1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.*

*Brak szczegółowego opisu technologii wchodzących w skład komparatora stanowiącego najlepszą opiekę medyczną (BMT, ang. best medical treatment) (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Odp.*

Analizę uzupełniono o opisy charakterystyk produktów leczniczych wchodzących w skład najlepszej opieki medycznej (BMT), w tym hydroksymocznika (rozdział 7.2.3) oraz peginterferonu alfa-2a (rozdział 7.2.4).

*2. Brak porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi.*

*Brak porównania interwencji wnioskowanej z BMT w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1. Przedstawiony w AKL wnioskodawcy przegląd systematyczny w kryteriach nie uwzględnia BMT jako komparatora, pomimo wskazania go przez wnioskodawcę w APD jako odpowiedni komparator dla tej populacji. (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Odp.*

Z uwagi na brak dostępnych dowodów naukowych dla BMT w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 odstąpiono od formalnego porównania z BMT w ramach Analizy Klinicznej (AK) w tej subpopulacji. Jak wcześniej wskazała Agencja w Analizie weryfikacyjnej dla preparatu Jakavi, ruksolytynib (OT.4351.22.2016), substancje czynne stosowane w BMT (głównie hydroksymocznik) nie mają potwierdzonej w badaniach skuteczności – wykorzystywane są tradycyjnie, a wstępne przeszukanie literatury przeprowadzone w ramach przedłożonej Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) potwierdziło brak nowych danych w tym zakresie (rozdziały 6.3 oraz 6.3.1.).

W konsekwencji, chociaż BMT formalnie stanowi komparator wskazany w dokumentach, ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych nie można było przeprowadzić porównania w AK. W analizie skoncentrowano się zatem na porównaniu z produktem leczniczym RUX, który posiada rejestrację we wnioskowanym wskazaniu (tj. leczeniu powiększenia śledziony lub objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną), jednak w Polsce jest obecnie refundowany wyłącznie

w populacji pacjentów z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim. W przypadku pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 RUX stanowi więc komparator, ale dostępny wyłącznie poza refundacją.

*3. Nie wskazano wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4.*

*Odnaleziono badania opublikowane przed datą złożenia wniosku, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Ponadto proszę o ponowną weryfikację „publikacji z brakiem dostępu do pełnych tekstów” wymienionych w tabeli 76. w AK (w tabeli zamieszczono również duplikaty). Pełne teksty są dostępne na stronach wydawcy po wniesieniu opłaty. Publikacje spełniające kryteria włączenia należy uwzględnić w AKL.*

*Odp.*

W ramach ponownej weryfikacji badań uprzednio zakwalifikowanych jako publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu, a także uwzględniając sugestie analityków Agencji, AK uzupełniono o cztery dodatkowe publikacje oraz dodatkowe dane z dwóch publikacji pierwotnie włączonych do analizy. Nowo dodane publikacje stanowią materiał uzupełniający do badań już włączonych do analizy a także obejmują dwie prace opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- Gerds 2023 -faza przedłużona do badania MOMENTUM, dane uzupełniono
- Gupta 2024 – publikacja dodatkowa do badania MOMENTUM, dane uzupełniono
- Masarova 2023 – publikacja dodatkowa do analizy MAIC pozwalająca na uzupełnienie wybranych danych liczbowych (indeksowanie w Embase 14.11.2024 r.),
- Harrison 2024 – badanie MOMENTUM, SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 (indeksowanie w Embase 14.11.2024 r.); dane uzupełniono
- Platzbecker 2023 – publikacja pierwotnie włączona do AK stanowiąca publikację dodatkową do analizy MAIC, poprawiono cytowanie,
- Harrison 2024 – publikacja pierwotnie włączona do AK stanowiąca publikację dodatkową do badania SIMPLIFY-2, uzupełniono dane dotyczące bezpieczeństwa.

Żadna ze wskazanych publikacji nie wpłynęła na wnioskowanie w analizach.

Spis zmian wprowadzonych w AK zestawiono w Aneksie do analizy. Dodatkowo w rozdziale J.2. zestawiono pełną listę publikacji wskazanych przez Agencję wraz z opisem ich kwalifikowalności do analizy.

*4. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu.*

*W tabelarycznej charakterystyce badań nie uwzględniono m.in. oceny bezpieczeństwa (SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2), QoL (JAKARTA), obciążenie allelem JAK2V617F (JAKARTA) i in. Istnieje konieczność weryfikacji pod kątem spełnienia tego przepisu dla wszystkich badań uwzględnionych w ramach przeglądu. (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).*

*Odp.*

Dokonano uzupełnienia tabelarycznych charakterystyk badań o wskazane parametry podlegające ocenie oraz zweryfikowano kompletność ich wykazu we wszystkich włączonych badaniach. Zmiany dotyczyły badań SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM, JAKARTA oraz JAKARTA-2. Odpowiednie modyfikacje wprowadzono w rozdziałach D1 i D2.

*5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej.*

*Nie przedstawiono w postaci tabelarycznej wyników punktów końcowych dot. przeżycia całkowitego (wyniku dla populacji ITT) i przeżycia wolnego od białaczki. (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Odp.*

Analizę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od białaczki uzupełniono w odpowiednich rozdziałach o tabelaryczne zestawienie wartości przedstawionych na wykresach.

#### **Analiza ekonomiczna**

*6. Analiza ekonomiczna nie zawiera scenariusza podstawowego.*

*W analizie dla populacji z ryzykiem pośrednim-1 przedstawiono wyłącznie zestawienie kosztów. Przedstawione oszacowania nie wypełniają przesłanek wylistowanych w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia – nie przedstawiono wyników zdrowotnych związanych z przedstawionymi kosztami. Nie wskazano oszacowań zgodnych z § 5 ust. 2 pkt 2-4 w tej populacji.*

*Dodatkowo dla populacji uprzednio leczonej inhibitorem JAK z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim, u których występują przeciwwskazania do stosowania fedratynibu (np. ciężka anemia) nie przedstawiono żadnych porównań (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Odp.*

Wyniki dla porównania MMB vs BAT uzupełniono o efekty kliniczne w postaci QALY, współczynniki CUR dla analizowanych interwencji oraz przedstawiono ceny progowe obliczone na podstawie kosztów terapii. Wyniki te uznano za reprezentatywne również w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia aktualnie refundowanego w programie lekowym B.81. Odpowiednie zmiany naniesiono w streszczeniu oraz rozdziałach 1.2, 4.3, 7.3 oraz 7.4.

*7. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej współczynnika o najkorzystniejszym współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie do kosztu ich uzyskania.*

*W populacji z ryzykiem pośrednim-1 nie przedstawiono kalkulacji progowej ceny zbytu netto (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia).*

*Odp.*

Wyniki analizy uzupełniono o kalkulację progowej ceny zbytu netto dla porównania MMB vs BAT. Odpowiednie zmiany naniesiono w streszczeniu oraz rozdziałach 1.2, 4.3, 7.3 oraz 7.4.

#### **Analiza wpływu na budżet**

*8. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji, nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.*

*W analizie nie podano informacji czy wskazania wartość dotyczy rocznej liczebności populacji (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).*

*Odp.*

Analiza została uzupełniona o odpowiedni zapis (rozdział 1.2.5).

## Źródła informacji

9. Dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.

*W tab. 75 w AKL wymieniono publikacje zawierające niekompletne cytowanie, uniemożliwiające jednoznaczną identyfikację publikacji: 4, 10 – 16, 18 – 21, 27, 29, 30, 33 – 37, 59, 60, 78, 79, 118, 145 – 147, 175. W bibliografii AKL również wskazano pozycje zawierające dane nie pozwalające na jednoznaczną identyfikację publikacji, np. 22 i 23. W bibliografii AKL pominięto pozycje 19 i 37, na które powoływano się w analizie. (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Odp.*

W ramach weryfikacji dokumentów APD i AK wykryto błędy w dynamicznych polach – między innymi w spisach treści, tabel i wykresów, a przede wszystkim w bibliografii. Zostały one spowodowane problemami technicznymi związanymi z wersją oprogramowania służącego do automatycznego zbierania i generowania danych bibliograficznych. Po usunięciu zidentyfikowanych usterek w całym dokumencie dokonano ponownej numeracji pozycji w bibliografii.

10. Wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.

*W AKL powołano się na nieznanne źródła – dane poufne oraz „materiały otrzymane od klienta” – pozycje 10, 11, 18 i 20 w bibliografii.*

*Proszę również o podanie danych osobowych ankietowanych ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Odp.*

Wskazane źródła przekazano w formie załącznika do niniejszego pisma oraz oznaczono jako materiały poufne.

Ponadto w przedłożonych analizach (s. 2) zidentyfikowano błąd edytorski sugerujący udział ekspertów klinicznych w ich opracowaniu. Pragniemy wyjaśnić, że w analizie nie korzystano z opinii bezpośrednio pozyskanych od ekspertów klinicznych, lecz odwołano się wyłącznie do powszechnie dostępnych opinii eksperckich przytoczonych w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Inrebic, fedratynib (OT.4231.56.2021). W dokumencie tym zostały zamieszczone m.in. wypowiedzi prof. dr hab. n. med. Mirosława Markiewicza oraz innych anonimowych ekspertów. W związku z tym nie posiadamy dodatkowych danych osobowych ekspertów ponad te przytoczone we wspomnianej Analizie Weryfikacyjnej.

## Pozostałe

- *Uwzględnienie w analizie klinicznej dwóch badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego*

*Odp.*

Spośród wskazanych publikacji kryteria kwalifikacji do analizy spełniła wyłącznie publikacja Harrison 2024, stanowiąca publikację dodatkową do uwzględnionych w analizie badań SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 oraz MOMENTUM. Publikacja Palmar 2024, jako analiza zbiorcza wszystkich badań oceniających MMB, nie spełnia kryteriów kwalifikacji do analizy.

Dodatkowe dane zawarte w publikacji Harrison 2024 obejmowały nasilenie/ obciążenie transfuzją krwinek czerwonych, w tym poprawę i pogorszenie tego parametru. Wprowadzone zmiany nie wpłynęły na wnioskowanie. Odpowiednie zmiany wprowadzono w rozdziałach 5.1.3, 6.1.3, 6.2.3.

- *Uwzględnienie rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku*

Odp.

Analiza została uzupełniona o odpowiednie zapisy zgodnie z prośbą Agencji (rozdział 4.2)

- Przekazanie cytowanych dokumentów

Odp.

Wykorzystane źródła bibliograficzne przekazano w formie załącznika do niniejszego pisma.

- Przekazanie wykorzystanych w AKL źródeł poufnych oraz „materiałów otrzymanych od klienta” – pozycje 10, 11, 18 i 20 w bibliografii

Odp.

Wskazane źródła bibliograficzne przekazano w formie załącznika do niniejszego pisma oraz oznaczono jako materiały poufne.

- Uwzględnienie w AE cytowanego raportu *Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms. Committee Papers*. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11064/documents/committee-papers> [22.01.2025 r.], który uwzględnia model farmakoekonomiczny zastosowany do ocenianego wniosku refundacyjnego (w rozdziale dot. walidacji).

Odp.

Analizę uzupełniono w rozdziale dot. walidacji konwergencji o wyniki wskazanego raportu. Biorąc pod uwagę istotne różnice w doborze komparatorów oraz technik analitycznych, w szczególności:

- brak porównania z FED,
- w populacji JAK-naive porównanie MMB vs RUX ograniczone do porównania kosztów,
- w populacji JAK-exp porównanie MMB vs BAT w formie analizy kosztów-użyteczności na podstawie wyników badania SIMPLIFY-2, w którym około 90% pacjentów w ramieniu BAT stosowało RUX,

porównanie wyników przeprowadzonej analizy z wynikami analizy przedłożonej NICE jest nieuzasadnione. Opis analizy uzupełniono o przedstawioną argumentację (rozdział 6.2).

Dodatkowo rozdział 6.2 uzupełniono o wyniki analizy przedstawionej w ramach rekomendacji kanadyjskiej agencji HTA wskazanej w punkcie dot. uwzględnienia rekomendacji refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.