

Medicinrådets anbefaling
vedrørende momelotinib til
behandling af splenomegali
eller konstitutionelle
symptomer relateret til
myelofibrose ved
samtidig anæmi

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. april 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. april 2024

Dokumentnummer 190407

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Momelotinib (Omjjara)

Indikation Behandling af sygdomsrelateret splenomegali eller sygdomsrelaterede symptomer ved myelofibrose hos patienter, der samtidig har moderat til svær anæmi. Patienterne kan være JAK-hæmmernaive eller tidligere behandlet med ruxolitinib.

Lægemiddelfirma GSK A/S

ATC-kode L01EJ04

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 31. august 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 8. januar 2024

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 17. januar 2024 og 2. februar 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 25. januar 2024 og 6. februar 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 8. marts 2024

Rådets anbefaling 24. april 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 14 uger og 4 dage (74 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedr. kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi)



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** momelotinib til behandling af patienter med symptomgivende myelofibrose, som samtidig lider af moderat til svær anæmi. Anbefalingen gælder kun patienter, der er eller har været i behandling med en anden JAK-hæmmer og har haft gavn af det, men som har oplevet hæmatologiske bivirkninger (JAK-erfarne patienter).

Effekten og sikkerheden ved momelotinib er sammenlignet med fortsat behandling med ruxolitinib, som også er en JAK-hæmmer. Begge behandlinger kan give miltrespons og forbedre myelofibrose-relaterede symptomer såsom nattesved, feber og smerter under ribbenene. Effekten og sikkerheden ved at skifte til behandling med momelotinib er overordnet set sammenlignelig i forhold til fortsat behandling med ruxolitinib. Sikkerhedsprofilen ift. risiko for anæmi er dog mere fordelagtig for momelotinib, som derfor er et relevant behandlingsalternativ til JAK-erfarne patienter med samtidig anæmi.

De samlede omkostninger ved behandling med momelotinib er sammenlignelige med fortsat behandling med ruxolitinib. Derfor vurderer Medicinerådet, at der er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger for momelotinib.

Medicinerådet **anbefaler ikke** momelotinib til behandling af patienter med symptomgivende myelofibrose, som samtidig lider af moderat til svær anæmi, men som ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer (JAK-naive patienter).

Effekten og sikkerheden af momelotinib er sammenlignet med ruxolitinib, som også er en JAK-hæmmer. Færre patienter behandlet med momelotinib oplever en forbedring af deres samlede myelofibrose-relaterede symptomer end ved behandling med ruxolitinib. Sikkerheden ved momelotinib er overordnet set sammenlignelig med ruxolitinib, selvom lægemidlerne er forbundet med forskellige specifikke bivirkninger.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at momelotinib er et dårligere alternativ end den nuværende behandling til denne patientgruppe (JAK-naive patienter).



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet momelotinib til behandling af patienter med sygdomsrelateret splenomegali (forstørret milt) eller sygdomsrelaterede symptomer ved myelofibrose hos patienter, der samtidig har moderat til svær anæmi (blodmangel). Patienterne kan være JAK-hæmmernaive eller tidligere behandlet med ruxolitinib.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden GSK A/S.

Myelofibrose

Myelofibrose hører til de kroniske myeloproliferative sygdomme, som er sjældne kræftformer i blodet. Ved myelofibrose ses udtalt bindevævsdannelse i knoglemarven ofte ledsaget af forstørret milt og eventuelt lever. Patienterne oplever forskellige symptomer, især træthed, nedsat fysisk kapacitet, vægttab, nattesved og feber, og milten kan vokse til en størrelse, hvor den generer ved at fylde i maven. Derudover har patienterne øget risiko for infektioner, blodpropper og blødninger og ofte brug for blodtransfusioner eller erythropoietinbehandling mod blodmangel. I Danmark er der ca. 40 nye patienter årligt med myelofibrose og betydelige sygdomssymptomer. Ca. halvdelen af disse har samtidig moderat eller svær anæmi. Sygdommen kan opstå hos voksne i alle aldre, men rammer hyppigst midaldrende og ældre. Medianalderen ved debut er ca. 70 år i Danmark, og der er en overdødelighed hos patienterne. Den samlede medianoverlevelse for alle patienter med myelofibrose er ca. 5,5 år fra diagnostidspunktet med 1 og 5 års overlevelsesrater på hhv. ca. 85 % og 55 %. Overlevelsen vil dog være kortere for patienter med symptomgivende forstørret milt og blodmangel.

Momelotinib

Momelotinib (Omjjara) er indiceret til behandling af patienter med sygdomsrelateret forstørret milt eller sygdomsrelaterede symptomer ved myelofibrose hos patienter, der samtidig har moderat til svær blodmangel. Patienterne kan være JAK-hæmmer-naive eller tidligere behandlet med ruxolitinib.

Momelotinib hæmmer JAK-1 og -2, som er involveret i sygdomsprocesserne ved myelofibrose. Desuden hæmmer det ACVR1, som muligvis kan medføre øget dannelse af røde blodlegemer.

Momelotinib findes som tabletter af 200 mg, 150 mg eller 100 mg. Den anbefalede startdosis er 200 mg én gang dagligt. Dosis kan reduceres til 150 mg eller 100 mg én gang dagligt ved forekomst af bivirkninger.

Nuværende behandling i Danmark

Behandlingen af myelofibrose afhænger af en samlet vurdering af, hvilken risikogruppe patienten tilhører, som bl.a. afhænger af patientens knoglemarvsfunktion og alder. Nogle patienter under ca. 70 år i intermediær eller højrisikogruppe kan behandles med



stamcelletransplantation, der potentielt kan kurere sygdommen. For patienter, der ikke kan behandles med stamcelletransplantation, kan behandlingen deles op i generel behandling for at reducere risikofaktorer for blodpropper, eksempelvis med acetylsalicylsyre og/eller statiner, og sygdomsspecifik behandling. Den sygdomsspecifikke behandling består oftest af hydroxyurea, pegyleret interferon-alfa eller JAK-hæmmer i form af ruxolitinib eller fedratinib. Patienter, der i første omgang behandles med hydroxyurea eller pegyleret interferon-alfa, vil ofte senere blive behandlet med JAK-hæmmer, når deres symptomer udvikles yderligere, ofte pga. forstørret milt. Patienter betegnes som JAK-naive, når de ikke tidligere er behandlet med JAK-hæmmer.

Patienter, som opnår klinisk gavn af behandling med JAK-hæmmer, fortsætter som regel med behandlingen, også selvom den målbare effekt på milten er ophørt, da patienter erfaringsmæssigt oplever en yderligere symptomforværring ved behandlingsophør. Patienterne kan dog stoppe med behandlingen, hvis de oplever særlige bivirkninger, men som oftest vil man i stedet forsøge at reducere dosis eller behandle de opståede bivirkninger. Disse patienter betegnes som JAK-erfarne.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådet har vurderet effekten og sikkerheden af momelotinib for JAK-naive og JAK-erfarne patienter, der samtidig har moderat eller svær anæmi, pba. to randomiserede fase III-studier (SIMPLIFY-1 og SIMPLIFY-2).

Effekt og sikkerhed for JAK-naive patienter

I SIMPLIFY-1 sammenlignes effekt og sikkerhed af momelotinib med ruxolitinib for JAK-naive patienter. Studiet inkluderede i alt 432 patienter randomiseret 1:1, men Medicinerådet anvender kun effektdata for subpopulationen med moderat eller svær blodmangel ved studiestart, hvilket var hhv. 86 og 94 patienter behandlet med momelotinib og ruxolitinib. Studiet var designet til at vise, at momelotinib ikke var dårligere (non-inferioritet) end ruxolitinib ift. andelen af patienter, der opnår miltrespons (reduktion af miltstørrelsen på minimum 35 %) og symptomrespons (reduktion af total symptom score på minimum 50 % målt ved spørgeskemaet *myeloproliferative neoplasms-symptom assessment form*). Studiet viste sammenlignelige rater for miltrespons, hhv. 31,4 % (95 % CI: 22; 42 %) og 32,6 % (95 % CI: 23; 43 %) for momelotinib og ruxolitinib, mens andelen, der opnåede symptomrespons, var lavere ved momelotinib hhv. 25 % (95 % CI: 16; 36 %) og 36 % (95 % CI: 27; 47 %) for momelotinib og ruxolitinib. Studiet kunne dermed ikke dokumentere, at momelotinib ikke er dårligere end ruxolitinib ift. symptomreduktion for JAK-naive patienter (grænsen for non-inferioritet var 0 % med 95 % CI på -12; 12 %). Den samlede overlevelse blev undersøgt i studiet, men alle patienter i behandling med ruxolitinib skulle enten ophøre med behandlingen eller overgå til behandling med momelotinib efter 24 uger. Derfor kan studiedata ikke anvendes til en sammenligning af overlevelsen. Den samlede medianoverlevelse for patienter behandlet med momelotinib var ca. 5 år for patienter med moderat blodmangel og ca. 3,8 år for patienter med svær blodmangel. Dette er ikke væsentligt forskelligt ift., hvad der tidligere er rapporteret ved behandling med ruxolitinib (3,9 år for JAK-naive patienter med blodmangel ved studiestart).



Sikkerheden ved momelotinib og ruxolitinib var overordnet set sammenlignelig, selvom der var enkelte forskelle. Færre patienter oplevede blodrelaterede uønskede hændelser (nedsat blodpladetal og blodmangel) ved momelotinib. Til gengæld var der flere patienter, der ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser, ved momelotinib end ved ruxolitinib (12 % over for 6 %).

Effekt og sikkerhed for JAK-erfarne patienter

I SIMPLIFY-2 undersøges effekten og sikkerheden af momelotinib over for 'best available treatment' (BAT) hos patienter, der tidligere har været behandlet eller er i nuværende behandling med JAK-hæmmer, men har oplevet uønskede hændelser ved dette. Denne population svarer til JAK-erfarne patienter i dansk klinisk praksis. SIMPLIFY-2 var et randomiseret ublindt fase III-studie. BAT bestod for 88 % af patienterne af ruxolitinib, dog som oftest i en reduceret dosis. I SIMPLIFY-2 opnåede hhv. 9,1 % (95 % CI: 3; 19 %) og 5,1 % (95 % CI: 1; 17 %) miltrespons ved momelotinib og BAT, hvilket ikke var væsentligt forskelligt. Andelen, der opnåede symptomreduktion, var hhv. 32 % (95 % CI: 21; 45 %) og 2,6 % (95 % CI: 0; 14 %) for momelotinib og BAT, hvilket udgjorde en statistisk signifikant forskel til fordel for momelotinib. Den samlede medianoverlevelse for patienter behandlet med momelotinib var ca. 5,3 år for patienter med moderat blodmangel og ca. 1,6 år for patienter med svær blodmangel. Ligesom i SIMPLIFY-1 var BAT-armen kun i behandling i 24 uger, og derfor kan overlevelsedata ikke sammenlignes med en komparator.

Sikkerheden ved momelotinib og BAT var overordnet set sammenlignelig, selvom der var enkelte forskelle. Flere patienter behandlet med momelotinib end med BAT oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse (35 % over for 23 %). Samtidig var der væsentlig flere patienter, der ophørte med behandling i momelotinib-armen end i BAT-armen (21 % over for 2 %). Denne sammenligning er dog meget usikker, da der ikke var klare retningslinjer ift. dosisreduktion og behandlingsophør i BAT-armen, og derfor er det muligt, at behandlingsophør er underrapporteret for BAT-armen. Der er ingen tegn på nyopståede uønskede hændelser, der ikke er kendt ved behandling med JAK-hæmmer ved skift til momelotinib, både bedømt ud fra alle uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvori de inkrementelle omkostninger forbundet med momelotinib sammenlignes med ruxolitinib og fedratinib med udgangspunkt i JAK-naive patienter. Medicinrådet har tilpasset ansøgers analyse, så den i bedst muligt omfang estimerer omkostningerne ved behandling af JAK-erfarne patienter, da denne population har størst relevans. Medicinrådet har ekskluderet fedratinib fra analysen, da fedratinib kun er anbefalet til JAK-naive patienter. Medicinrådet antager i analysen, at der ikke er effektforskelle mellem momelotinib og fortsat ruxolitinib-behandling for JAK-erfarne patienter. Medicinrådet vurderer dog, at patienter behandlet med momelotinib modtager færre blodtransfusioner og oplever færre tilfælde af blodmangel end patienter behandlet med ruxolitinib, og medtager derfor omkostningerne relateret til dette i analysen.



Medicinerådet vurderer, at behandling med momelotinib sammenlignet med ruxolitinib medfører inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK ved en gennemsnitsbehandlingslængde på 3,5 år. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 291.000 DKK.

Resultaterne er hovedsageligt drevet af forskelle i lægemiddelomkostninger mellem momelotinib og ruxolitinib samt omkostninger relateret til behandling af blodmangel (både hospitalsomkostningerne og patienttiden forbundet med blodtransfusion).

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse ved sammenligning med momelotinib vs. ruxolitinib, diskonterede tal

	Momelotinib	Ruxolitinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsrelaterede omkostninger ved anæmi, heraf:			
- Blodtransfusioner	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- Darbepoetin alfa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Moniteringsomkostninger	30.233	30.233	0
Bivirkningsomkostninger	2.020	3.197	-1.176
Patientomkostninger	51.349	96.786	-45.437
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af momelotinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Medicinerådet lægger til grund, at der er 30 patienter i nuværende behandling med JAK-hæmmer, der vil skifte til momelotinib ved en anbefaling, og at antallet af nye patienter herefter svarer til antallet af patienter, der ophører med behandling. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 1,6 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Myelofibrose	11
1.3	Momelotinib	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning	15
2.2	Kliniske studier	16
2.2.1	SIMPLIFY-1	19
2.2.2	SIMPLIFY-2	20
2.2.3	COMFORT-I og COMFORT-II	21
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	21
2.3.1	Population	23
2.3.2	Intervention	29
2.3.3	Komparator	29
2.3.4	Effektmål	30
2.4	Sammenligning af effekt	30
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	31
2.4.2	Oversigt over effektestimater	31
2.4.3	Andel, som oplever ≥ 50 % reduktion i symptombyrde ved 24 uger	33
2.4.4	Samlet overlevelse	34
2.4.5	Andel af patienter, der oplevede en reduktion ≥ 35 % af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling	35
2.5	Sammenligning af sikkerhed	36
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	40
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	41
3.1	Analyseperspektiv	41
3.2	Metode, model og antagelser	42
3.3	Omkostninger	43
3.3.1	Lægemediomkostninger (intervention og komparatorer)	43
3.3.2	Monitoreringsomkostninger	44
3.3.3	Bivirkningsomkostninger	44
3.3.4	Patientomkostninger	45
3.3.5	Behandlingsomkostninger forbundet med anæmi	46
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	48
3.5	Resultater	48
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	48
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	49



4.	Budgetkonsekvenser.....	50
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	50
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	50
5.	Diskussion	51
6.	Referencer.....	53
7.	Sammensætning af fagudvalg	56
8.	Versionslog.....	57
9.	Bilag	58
9.1	Studiebeskrivelser af COMFORT-I og COMFORT-II	58
9.1.1	COMFORT-I	58
9.1.2	COMFORT-II	58
9.2	Baselinekarakteristika for patienter i JAKARTA, COMFORT-I og COMFORT-II	59



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarhed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 56.



Begreber og forkortelser

ACVR1:	<i>Activin A receptor type 1</i>
BAT:	<i>Best available treatment</i>
DIPPS:	<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ELN:	<i>European LeukemiaNet</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ET:	Essentiel trombocytose
FDA:	<i>Food and Drug Agency</i>
IPPS:	<i>International Prognostic Scoring System</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
IWG-MRT:	<i>International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment</i>
JAK:	<i>Janus associated kinase</i>
JAK-erfarne:	Patienter, der tidligere har været eller er i nuværende behandling med en JAK-hæmmer og har opnået en klinisk gavnlig effekt
JAK-naive:	Patienter, der ikke tidligere har været i behandling med en JAK-hæmmer
MF:	Myelofibrose
MF-SAF:	<i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>
MPN-SAF:	<i>Myeloproliferative neoplasms symptom assessment form</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PV:	Polycytæmia Vera
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
TSS:	<i>Total symptom score</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet momelotinib til behandling af patienter med sygdomsrelateret splenomegali (forstørret milt) eller sygdomsrelaterede symptomer ved myelofibrose hos patienter, der samtidig har moderat til svær anæmi. Patienterne kan være JAK-hæmmer-naive eller tidligere behandlet med ruxolitinib.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden GSK A/S.

GSK A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 29. januar 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kroniske myeloproliferative sygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Myelofibrose

Myelofibrose (MF) tilhører sammen med polycytæmia vera og essentiel trombocytose de såkaldte Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasier [1]. MF kan opstå som følge af polycytæmia vera eller essentiel trombocytose (Post-PV/ET-MF), men den kan også opstå uden forudgående erkendt myeloproliferativ neoplasi (primær MF). Der kan ikke skelnes imellem sygdomssymptomer eller behandling for primær MF og post-PV/ET-MF [2], og de benævnes derfor som én samlet sygdom (MF) i denne vurdering.

Myelofibrose er en malign sygdom i knoglemarvsceller, hvor der sker en udtalt bindevævsdannelse i knoglemarven, der medfører tiltagende knoglemarvssvigt, ofte ledsaget af forstørret milt og eventuelt lever [3]. Udviklingen af MF kan være forskellig, men i langt størstedelen af tilfældene ligger en genetisk overaktivering af MPL-JAK-STAT-signalvejen til grund. Mutationer i receptoren, MPL, det tilhørende protein, calreticulin eller det koblede enzym, Janus associated kinase (JAK) kan alle medføre en overaktivering af signalvejen, der først fører til en øget dannelse af blodceller og i sidste ende medfører øget bindevævsdannelse (fibrose), øget knogletæthed (osteosklerose) og en kronisk betændelsestilstand (inflammation) med nedsat produktion af blodceller som følge (knoglemarvssvigt) [4].

Patienterne kan opleve meget forskelligartede symptomer afhængigt af sygdomsudviklingen. I stadiet med udtalt fibrose oplever mange patienter en forstørret milt og lever, som medfører tryksymptomer i maven. Derudover udvikler mange patienter moderat eller svær anæmi defineret som hæmoglobinniveau hhv. mellem 5 og 6,2 mM (8 - < 10 g/dl) og hæmoglobinniveau under 5 mM (< 8 g/dl) [5]. Den præcise forekomst af moderat og svær anæmi varierer mellem forskellige opgørelser fra ca. 35 % til ca. 50 % på diagnosetidspunktet, hvorefter forekomsten typisk stiger ved længere tids



sygdom [6]. Desuden oplever mange konstitutionelle symptomer, som er vægttab, nattesved og feber. Patienterne har en øget forekomst af infektioner, blødninger og gener fra mave-tarmkanalen [3]. Symptomerne påvirker patienternes livskvalitet negativt [7].

I Danmark diagnosticeres ca. 60 patienter årligt med MF. Af disse er ca. 40-45 patienter i intermediær-2 eller højrisiko (se Tabel 1), hvor behandling med JAK-hæmmere overvejes. I denne gruppe forventes ca. halvdelen (20 patienter) at have moderat til svær anæmi.

Sygdommen kan opstå hos voksne i alle aldre, men rammer hyppigst midaldrende og ældre. Medianalderen ved debut er ca. 70 år i Danmark, og medianoverlevelsen er ca. 5,5 år efter debut [8]. Medianoverlevelsen er meget varierende afhængigt af antallet af risikofaktorer (alder > 65 år, anæmi, nedsat antal hvide blodlegemer, øget antal cirkulerende blastceller og forekomst af konstitutionelle symptomer). Data fra 2011, hvilket er fra før JAK-hæmmere kom i anvendelse, viser, at patienter med ingen eller få risikofaktorer har en medianoverlevelse på hhv. 15 år og 6 år, mens patienter med mange risikofaktorer har en medianoverlevelse på ca. 1,3 år [9]. Dødeligheden ved MF er hovedsageligt forårsaget af transformation til akut myeloid leukæmi (5-10 % risiko i sygdomsforløbet [10]), infektioner, knoglemarvssvigt, væsentlig forringelse af den almene tilstand eller udviklingen af nye karcinomer (ca. dobbelt så stor risiko som den almene befolkning).

1.3 Momelotinib

Momelotinib (Omjjara) er indiceret til behandling af patienter med sygdomsrelateret splenomegali eller sygdomsrelaterede symptomer ved myelofibrose hos patienter, der samtidig har moderat til svær anæmi. Patienterne kan være JAK-hæmmer-naive eller tidligere behandlet med ruxolitinib. Momelotinib har status som *'orphan drug'* hos EMA og har ikke andre indikationer.

Momelotinib hæmmer JAK1, JAK2 og activin A receptor type 1 (ACVR1). Momelotinib kan via hæmning af JAK1 og JAK2 reducere den overaktivering af MPL-JAK-STAT-signalvejen, der er drivende for sygdomsudviklingen ved myelofibrose (se afsnit 1.2). Samtidig kan momelotinib via hæmning af ACVR1 reducere hepcidin-syntesen i leveren. Hepcidin reducerer niveauet af frit jern, og ved at hæmme hepcidin-syntesen øges den tilgængelige mængde af jern til syntesen af erythrocytter [11].

Momelotinib findes som tabletter af 200 mg, 150 mg eller 100 mg. Den anbefalede startdosis er 200 mg én gang dagligt. Dosis kan reduceres til 150 mg eller 100 mg én gang dagligt ved forekomst af bivirkninger.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af MF er beskrevet i nordiske [3] og danske [2] retningslinjer og afhænger af patientens samlede sygdomsbillede og alder, hvilket er samlet i en risikoscore (*International Prognostic Scoring System, IPSS*). Ved IPSS (eller dynamisk IPSS/DIPSS) inddeles patienterne i risikogrupper som vist nedenfor.



Tabel 1. Oversigt over risikofaktorer og overordnede risikogrupper ved brug af *International Prognostic Scoring System (IPSS)* eller *Dynamic IPSS (DIPSS)*

Risikogruppe	Antal IPSS-faktorer	Antal DIPSS-faktorer
Lav-risiko	0	0
Intermediær risiko-1	1	1-2
Intermediær risiko-2	2	3-4
Høj risiko	3	> 4

Risikofaktorerne er: Alder > 65 år (1 point), konstitutionelle symptomer (1 point)*, hæmoglobin < 6,2 mmol/l (1 point i IPSS/ 2 point i DIPSS), leukocyttal $\geq 25 \cdot 10^9$ celler/l (1 point) og blastprocent ≥ 1 (1 point).

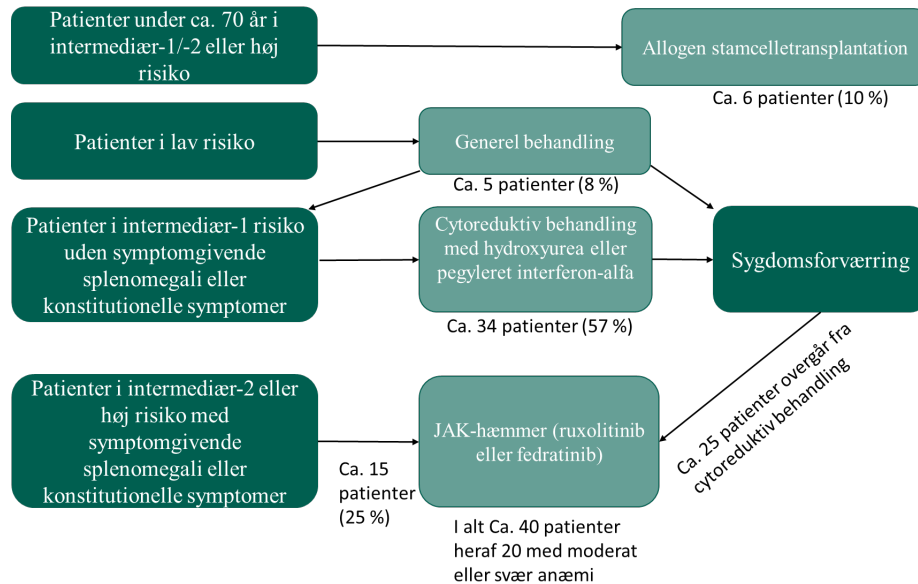
* Konstitutionelle symptomer er en gruppe af symptomer, der kan påvirke hele kroppen. Typiske eksempler er væggtab, nattesved og feber.

Patienter under ca. 70 år i intermediær risiko-1/2 eller høj risiko kan i nogle tilfælde behandles med stamcelletransplantation. Dette er den eneste potentielt kurative behandling, men behandlingen i sig selv medfører betydelige bivirkninger og risiko for død, og patienterne skal derfor udvælges nøje [3]. For patienter, der ikke umiddelbart er kandidater til stamcelletransplantation, kan behandlingen deles op i generel behandling for at reducere risikofaktorer for tromboemboliske eller kardiovaskulære hændelser, fx med acetylsalicylsyre og/eller statiner, og sygdomsspecifik behandling [2]. Den sygdomsspecifikke behandling består oftest af hydroxyurea eller pegyleret interferon-alfa (cytoreduktiv behandling) for patienter, der ikke har udtalt forstørret milt eller svære MF-symptomer. Dette vil ofte være patienter i lav- eller intermediær risiko-1 med risiko for tromboemboliske hændelser. Patienter med symptomgivende forstørret milt eller konstitutionelle symptomer (ofte i intermediær risiko-2 eller høj risiko), behandles med JAK-hæmmer (ruxolitinib eller fedratinib), evt. i kombination med cytoreduktiv behandling. Behandling med JAK-hæmmer kan medføre, at patientens milt skrumper, og patienten oplever færre symptomer. En del af patienterne behandles også med vækstfaktorer (typisk erythropoietin) eller blodtransfusioner, hvis de har udviklet behandlingskrævende anæmi. Nogle patienter kan bibeholde tilstrækkeligt hæmoglobinniveau ved behandling med vækstfaktorer, men ca. 25 % af patienterne i behandling med JAK-hæmmer er transfusionskrævende, og disse modtager typisk transfusioner ca. 2 gange om måneden. Patienter, der startes i behandling med hydroxyurea eller pegyleret interferon-alfa, vil ofte overgå til behandling med JAK-hæmmer ved sygdomsforværring.

Ruxolitinib var den første tilgængelige JAK-hæmmer til behandling af myelofibrose, og det er dokumenteret, at ruxolitinib reducerer patientens symptomer og forlænger den samlede overlevelse fra median 3,8 år ved placebo til median 5,3 år [12]. Sidenhen er en anden JAK-hæmmer (fedratinib) blevet godkendt til samme indikation og blevet anbefalet af Medicinrådet som et ligeværdigt alternativ til ruxolitinib til behandling af patienter, der ikke tidligere har modtaget JAK-hæmmer (JAK-naive) [13]. Momelotinib er et direkte alternativ til de øvrige JAK-hæmmere (ruxolitinib og fedratinib) i de tilfælde,



hvor patienten samtidig har moderat eller svær anæmi. Den samlede behandlingsalgoritme er vist i figuren nedenfor.



Figur 1. Oversigt over behandlingsalgoritmen ved myelofibrose. Behandlingsalgoritmen indeholder ikke mulige behandlinger ved sygdomsforværring efter behandling med en JAK-hæmmer.

Der er ikke nogen generel retningslinje for behandling af patienter, der tidligere har været i behandling med en JAK-hæmmer (JAK-erfarne), og fedratinib er alene anbefalet af Medicinrådet til JAK-naive patienter [13]. Nogle patienter opnår ikke nogen klinisk gavn af behandlingen. Disse patienter ophører med behandlingen med JAK-hæmmer og er ikke kandidater til behandling med en alternativ JAK-hæmmer. Patienter, som opnår klinisk gavn af behandling med JAK-hæmmer, ophører som regel ikke med behandlingen. Det skyldes, at patienter, der har opnået en symptomreduktion ved behandling med JAK-hæmmer, erfaringsmæssigt oplever en yderligere symptomforværring, hvis de ophører med behandling, også selvom patienten ikke længere har en målbar reduktion af miltstørrelsen målt ift. behandlingsstart. Bivirkninger håndteres i stedet ved dosisreduktion og/eller behandling af de specifikke bivirkninger, og kun hvis bivirkningerne på trods af dette er intolerable, ophører behandlingen. Derfor er den relevante JAK-erfarne population for denne vurdering patienter, der har responderet på JAK-hæmmer, men senere dosisreduceres og forbliver i behandling med reduceret dosis eller ophører med behandlingen grundet uønskede hændelser, og ikke patienter, der ikke responderede på den første JAK-hæmmer. Medicinrådet vurderer, at denne JAK-erfarne population udgør ca. 15 % af patienterne i nuværende eller tidligere behandling med JAK-hæmmer (ca. 30 patienter).



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger sammenligner effekt og sikkerhed af momelotinib med ruxolitinib i JAK-naive patienter pba. et head-2-head-studie (SIMPLIFY-1). For JAK-erfarne patienter anvender ansøger data fra et studie (SIMPLIFY-2), der sammenligner momelotinib med '*best available treatment*' (BAT), som for størstedelen af patienterne bestod af ruxolitinib. Ansøger supplerer med data fra et studie (MOMENTUM), der sammenligner momelotinib med danazol for patienter med moderat eller svær anæmi.

Derudover har ansøger foretaget en systematisk litteratursøgning med det formål at sammenligne sikkerheden af momelotinib med fedratinib for JAK-naive og JAK-erfarne patienter. Ansøger har inkluderet et randomiseret studie, der sammenligner fedratinib med placebo for JAK-naive patienter (JAKARTA), og et ukontrolleret studie, der undersøger effekt og sikkerhed af fedratinib hos JAK-erfarne patienter (JAKARTA2).

Studierne, som indgår i Medicinrådets analyse, er beskrevet i Tabel 2.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel 2. Ud over studierne inkluderet af ansøger har Medicinerådet anvendt COMFORT-I og COMFORT-II til at vurdere overlevelsen ved behandling af JAK-naive patienter med ruxolitinib. Medicinerådet har ikke anvendt JAKARTA eller JAKARTA2, da der er data til at foretage en direkte sammenligning med ruxolitinib, og fedratinib tidligere er vurderet som klinisk ligeværdig med ruxolitinib [13]. Medicinerådet har heller ikke anvendt MOMENTUM, da komparatoren i dette studie (danazol) ikke er et relevant behandlingsalternativ til patientgruppen i denne sammenhæng.

Tabel 2. Overblik over kliniske studier anvendt til sammenligning af effekt og sikkerhed af momelotinib med ruxolitinib og fedratinib

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
SIMPLIFY-1 Refs: [14–16]	<p>Patienter med primær MF eller post PV/ET-MF i intermediær-1, -2 eller højrisikogruppen med forstørret milt.</p> <p>Patienterne havde minimum $50 \cdot 10^6$ blodplader/ml og havde ECOG-PS på 0-2.</p> <p>Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget behandling med en JAK-hæmmer, men anden sygdomsspecifik behandling var tilladt.</p>	Momelotinib 200 mg dagligt (215 patienter)	Ruxolitinib 20 mg to gange dagligt (217 patienter)	<p>Primært effekt mål:</p> <p>Miltrespons defineret som andel af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 35\%$ af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling</p> <p>Sekundære effekt mål i hierarkisk orden:</p> <p>Symptomreduktion defineret som andelen af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 50\%$ i total symptom score målt med MPN-SAF ved 24 ugers behandling ift. baseline</p> <p>Andel af patienter, der var uafhængige af blodtransfusion ved uge 24 (ingen blodtransfusioner eller hæmoglobinmålinger < 8 g/dl i de sidste 12 uger)</p>	Medicinerådet anvender kun data for transfusioner i studiet og sikkerhedsdata, da den sundhedsøkonomiske model er en omkostningsanalyse, hvori det antages, at der ikke er forskelle i effekt.



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				<p>Andel af patienter, der var afhængige af blodtransfusion ved uge 24 (modtaget ≥ 4 enheder blodtransfusion eller haft hæmoglobinmåling < 8 g/dl i de sidste 8 uger)</p> <p>Gennemsnitligt antal enheder blodtransfusion pr. patient pr. måned</p>	
SIMPLIFY-2 Refs: [15–17]	<p>Patienter med primær MF eller post PV/ET-MF i intermediær-1, -2 eller højrisikogruppen med forstørret milt</p> <p>Patienterne skulle have modtaget behandling med ruxolitinib i minimum 28 dage og enten have modtaget blodtransfusion under behandlingen eller have haft en hæmatologisk uønsket hændelse af minimum grad 3 og samtidig have fået reduceret dosis af ruxolitinib til mindre end 20 mg to gange dagligt.</p> <p>Patienterne havde ECOG-PS på 0-2.</p>	Momelotinib 200 mg dagligt (104 patienter)	'Best available treatment' (52 patienter). For 46 af patienterne var dette ruxolitinib.	Primære og sekundære effektmål var identiske med effektmålene i SIMPLIFY-1.	Nej
COMFORT-I [NCT00952289] Ref: [12]	Populationen var sammenlignelig med SIMPLIFY-1, bortset fra at patienterne var resistente eller refraktære over for anden sygdomsspecifik behandling. Patienter med ECOG performance score 3 blev inkluderet,	Ruxolitinib, 15 eller 20 mg to gange dagligt afhængigt af blodpladetæl ved baseline (155 patienter)	Placebo (154 patienter)	<p>Primært effektmål:</p> <p>Miltrespons som i SIMPLIFY-1</p> <p>Sekundære effektmål:</p>	Nej



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	og patienterne havde minimum $100 \cdot 10^6$ blodplader/ml.			Varighed af respons ud fra miltstørrelsen Symptomreduktion som i SIMPLIFY-1, men målt ved MF-SAF Samlet overlevelse	
COMFORT-II [NCT00934544] Ref: [12]	Populationen var sammenlignelig med COMFORT-I.	Ruxolitinib, 15 eller 20 mg to gange dag- ligt afhængigt af blodpladetal ved baseline (146 patienter)	'Best available treatment', defineret som investigators valg mellem enhver indice- ret behandling eller ingen behandling (73 patienter)	Primært effekt mål: Miltrespons som i SIMPLIFY-1, men målt efter 48 uger Sekundære effekt mål: Miltrespons som i SIMPLIFY-1 Varighed af respons ud fra miltstørrelsen Samlet overlevelse	Nej



2.2.1 SIMPLIFY-1

SIMPLIFY-1 var et fase III, randomiseret, dobbeltblindet kontrolleret studie, der blev udført på tværs af 127 behandlende centre i Nordamerika, Sydamerika, Asien, Europa og Australien. Studiet inkluderede patienter med MF (både primær eller post ET/PV-MF), som var i intermediær-2 eller høj risiko og havde forstørret milt. Endvidere blev patienter i intermediær-1 risiko inkluderet, hvis de levede op til minimum ét af følgende kriterier:

- symptomgivende forstørret milt eller lever
- som minimum moderat anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl)
- Ikke udvist respons på tidligere sygdomsspecifik behandling med andet end JAK-hæmmer.

Patienterne måtte gerne have modtaget tidligere sygdomsspecifik behandling for MF, men måtte ikke have modtaget andre JAK-hæmmere. Øvrige kriterier for inklusion var bl.a.:

- ECOG performance score på 0-2
- forventet levetid på minimum 24 uger
- blodpladetal > $50 \cdot 10^6$ blodplader/ml
- alanin- og aspartat-aminotransferase ≤ 3 gange øvre normal grænse
- kreatinin clearance ≥ 45 ml/min.

Patienter blev ekskluderet, hvis de tidligere havde fået foretaget bortoperation af milten (splenektomi) eller havde gennemgået strålebehandling af milten inden for 3 måneder fra behandlingsstart.

Patienterne kunne modtage blodtransfusioner i studiet uden definerede krav til, hvornår dette var indiceret, men patienterne måtte ikke modtage behandling med erythropoiese-stimulerende midler (herunder erythropoietin) under behandlingen (se studieprotokollen tilgængelig online for SIMPLIFY-1 [14]).

Studiet inkluderede 432 patienter, som blev randomiseret 1:1 mellem studiearmene, stratificeret for afhængighed af blodtransfusion ved baseline (modtaget ≥ 4 enheder blodtransfusion eller haft hæmoglobinmåling < 8 g/dl i de sidste 8 uger forud for randomisering) og for blodpladetal (< $100 \cdot 10^6$ blodplader/ml, $100-200 \cdot 10^6$ blodplader/ml eller > $200 \cdot 10^6$ blodplader/ml).

Patienterne modtog enten 200 mg momelotinib dagligt (215 patienter) eller 20 mg ruxolitinib 2 gange dagligt (217 patienter) (eller reduceret startdosis af ruxolitinib ifølge produktresumet [18]). Studiets primære og sekundære effektmål blev vurderet efter 24 ugers behandling. Herefter kunne patienterne i ruxolitinib-armen ophøre med behandlingen eller krydse over til momelotinib-armen. 376 patienter gennemgik de 24 ugers behandling (175 for momelotinib og 201 for ruxolitinib). 368 patienter fortsatte eller overgik til open-label-behandling med momelotinib efter uge 24.



Det primære effektmål var miltrespons defineret som andelen af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 35\%$ af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling.

Studiet indeholdt fire hierarkisk organiserede sekundære effektmål:

1. Symptomreduktion defineret som andelen af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 50\%$ i total symptom score målt med '*Myeloproliferative neoplasm symptom assessment form*' (MPN-SAF) ved 24 ugers behandling ift. baseline
2. Andel af patienter, der var uafhængige af blodtransfusion ved uge 24 (ingen blodtransfusioner og fravær af hæmoglobinmålinger < 8 g/dl i de sidste 12 uger)
3. Andel af patienter, der var afhængige af blodtransfusion ved uge 24 (modtaget ≥ 4 enheder blodtransfusion eller haft hæmoglobinmåling < 8 g/dl i de sidste 8 uger)
4. Gennemsnitligt antal enheder blodtransfusion pr. patient pr. måned.

Endelig indeholdt studiet en række eksplorative effektmål, bl.a. samlet overlevelse, overlevelse uden transformation til akut myeloid leukæmi, varighed af miltrespons og helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L samt SF-36v2.

SIMPLIFY-1 var designet til at teste hypotesen, at momelotinib var non-inferiørt ift. ruxolitinib for det primære og de sekundære effektmål.

2.2.2 SIMPLIFY-2

SIMPLIFY-2 var et randomiseret, open-label, kontrolleret fase III-studie, der blev udført på tværs af 52 behandlende centre i Canada, Frankrig, Tyskland, Israel, Italien, Spanien, Storbritannien og USA.

I SIMPLIFY-2 skulle patienterne være i nuværende eller tidligere behandling med ruxolitinib i minimum 28 dage og enten have modtaget blodtransfusion under behandlingen eller have haft en hæmatologisk uønsket hændelse af minimum grad 3 og samtidig have fået reduceret dosis af ruxolitinib til mindre end 20 mg to gange dagligt. Øvrige inklusions- og eksklusionskriterier var sammenlignelige med SIMPLIFY-1.

156 patienter blev randomiseret 2:1 til enten momelotinib 200 mg dagligt (104 patienter) eller '*best available treatment*' (52 patienter). '*Best available treatment*' (BAT) var bredt defineret og kunne indeholde fortsat behandling med ruxolitinib (evt. i reduceret dosis), andre godkendte behandlingsmuligheder til sygdommen eller ingen behandling. Patienterne i BAT-armen måtte gerne modtage forskellige behandlinger sekventielt eller i kombination, og behandlingen måtte gerne udskiftes i løbet af studiet. BAT bestod dog for 46 patienter af ruxolitinib (88%), hvoraf de 6 patienter modtog den maksimale indicerede dosis (20 mg to gange dagligt), og de resterende 40 modtog en reduceret dosis, som dog ikke er angivet specifikt. 14 patienter i BAT-armen modtog enten hydroxyurea eller steroider i kombination med ruxolitinib, og 2 patienter modtog ingen aktiv behandling. Randomiseringen var stratificeret for afhængighed af blodtransfusion (som i SIMPLIFY-1) og for samlet total symptom score ved MPN-SAF (< 18 eller ≥ 18). Studiets primære og sekundære effektmål blev vurderet efter 24 ugers behandling. Herefter kunne patienterne i BAT-armen krydse over til momelotinib-armen eller ophøre i studiet. 113 patienter gennemgik de 24 ugers behandling (73 for



momelotinib og 40 for BAT). 104 patienter fortsatte eller overgik til open-label-behandling med momelotinib efter uge 24.

Studiets primære og sekundære effektmål var identiske med effektmålene i SIMPLIFY-1.

2.2.3 COMFORT-I og COMFORT-II

COMFORT-I og COMFORT-II anvendes kun i begrænset omfang i vurderingen. Derfor er studiebeskrivelserne flyttet til bilaget (afsnit 9.1).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	<p>Patienter med intermediaær eller høj risiko MF inddelt i to grupper.:</p> <p>Patienter, som ikke tidligere har været i behandling med JAK-hæmmer (JAK-naive)</p> <p>Patienter, som er eller har været i behandling med JAK-hæmmer (JAK-erfarne)</p> <p>For begge grupper anvendes data fra subpopulation med moderat eller svær anæmi ved baseline til vurderingen af effekt.</p>	<p>Populationen er sammenlignelig med den forventede population ud fra de fleste parametre. Populationen skal have moderat til svær anæmi ifølge EMAs indikation. Dette var tilfældet for 40 % af de JAK-naive patienter og 67 % af de JAK-erfarne patienter i de kliniske studier. Medicinrådet anvender post-hoc-definerede subgrupper med moderat til svær anæmi fra begge populationer til vurderingen af klinisk effekt for at følge EMAs indikation, mens ITT-populationerne anvendes til vurderingerne af sikkerhed, da der ikke er tilstrækkelige sikkerhedsdata tilgængelige fra populationerne med anæmi.</p>	<p>Patienter med intermediaær eller høj risiko MF og moderat eller svær anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl)</p>
Intervention	<p>Momelotinib, 200 mg dagligt</p>	<p>Interventionen er som forventet i dansk klinisk praksis.</p>	<p>Samme som i vurdering af effekt og sikkerhed</p>
Komparator	<p>JAK-naive:</p> <p>Ruxolitinib for effekt og sikkerhed</p>	<p>JAK-naive:</p> <p>Ruxolitinib er relevant komparator og har</p>	<p>Ruxolitinib, 15 mg to gange dagligt</p>



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	JAK-erfarne: Fortsat ruxolitinib-behandling, evt. i en reduceret dosis	sammenlignelig effekt og sikkerhed med fedratinib. Da momelotinib og ruxolitinib er sammenlignet direkte anvendes alene ruxolitinib som komparator. JAK-erfarne: Medicinrådet vurderer, at BAT-armen i SIMPLIFY-2 er repræsentativ for den nuværende behandling i dansk klinisk praksis (fortsat ruxolitinib), og anvender derfor BAT-armen fra SIMPLIFY-2 til en direkte sammenligning.	
Effektmål	<p>Andel af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 35\%$ af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling</p> <p>Symptomreduktion defineret som andelen af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 50\%$ i total symptom score målt med MPN-SAF ved 24 ugers behandling ift. baseline</p> <p>Samlet overlevelse</p>	<p>Medicinrådet finder de inkluderede effektmål fra ansøger relevante, men har følgende bemærkninger:</p> <p>Respons vurderet ud fra minimum 35% reduktion af miltvolumen er ikke i sig selv patientrelevant, men antages at kunne medføre, at patienterne oplever færre sygdomsrelaterede symptomer og eventuelt en forlænget overlevelse. Det kan derfor fungere som surrogatmål for overlevelse og symptomreduktion.</p> <p>Symptomreduktion er et direkte patientrelevant effektmål, og MPN-SAF er et valideret sygdomsspecifikt redskab.</p> <p>Samlet overlevelse er relevant. Der er overlevelsesdata for ruxolitinib og momelotinib, men alle patienter krydsede over til momelotinib-behandling efter 24 uger i SIMPLIFY-1 og -2, og</p>	<p>Medicinrådets hovedanalyse inkluderer kun forskelle i omkostningerne mellem intervention og komparator, da det antages, at der ikke er forskel i effekt. Derfor er effektmålene ikke anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.</p>



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	Medicinrådet kan derfor ikke foretage en direkte sammenligning. Medicinrådet vælger at foretage en deskriptiv sammenligning af de tilgængelige overlevelsedata med momelotinib ift. tidligere data for ruxolitinib fra COMFORT-studierne.	

2.3.1 Population

Populationerne i vurderingen er inddelt ift., om patienterne ikke tidligere har været i behandling med JAK-hæmmer (JAK-naive), eller om de har modtaget og haft effekt af JAK-hæmmer (JAK-erfarne).

JAK-naive patienter

Baselinekarakteristika for JAK-naive patienter fra SIMPLIFY-1 ses i Tabel 4. Ca. 60 % af ITT-populationen i SIMPLIFY-1 havde ikke moderat til svær anæmi ved baseline, og disse patienter svarer ikke til den endelige indikation. Under EMAs vurdering blev der udført post-hoc-analyser på populationen med moderat eller svær anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl), og denne population anvendes i Medicinrådets vurdering, når data er tilgængelige. Sikkerhedsdata er dog kun tilgængelige for ITT-populationen. Derfor præsenteres baselinelinekarakteristika for både den indicerede population (hæmoglobin < 10 g/dl) og ITT-populationen. Medicinrådet anvender desuden data fra COMFORT-I og -II. Baselinekarakteristika for populationerne i disse studier er samlet i bilaget (afsnit 9.2).

Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika for JAK-naive patienter fra SIMPLIFY-1. Baselinekarakteristika vises både for ITT-populationen og for subpopulationen, der stemmer overens med EMA-indikationen (moderat til svær anæmi, dvs. hæmoglobin < 10 g/dl).

	SIMPLIFY-1			
	ITT-population (n = 435)		Patienter med hæmoglobin < 10 g/dl (n = 180)	
	Momelotinib n = 215	Ruxolitinib n = 217	Momelotinib n = 86	Ruxolitinib n = 94
Alder, median (range)	67 (28-85) år	66 (25-86) år	70 (41-85) år	68 (25-86) år
Køn, mand	58 %	55 %	58 %	60 %



SIMPLIFY-1				
	ITT-population (n = 435)		Patienter med hæmoglobin < 10 g/dl (n = 180)	
	Momelotinib n = 215	Ruxolitinib n = 217	Momelotinib n = 86	Ruxolitinib n = 94
Etnicitet				
Kaukasisk	83 %	82 %	80 %	81 %
Sort eller afroamerikansk	1 %	1 %	2 %	0 %
Asiatisk	8 %	9 %	8 %	9 %
Andet	8 %	9 %	9 %	10 %
Tid siden diagnose, gennemsnit (SD)	3,6 (4,8) år	3,1 (4,5) år	3,2 (3,9) år	3,1 (4,4) år
Risikoklasse				
Intermediær-1	21 %	20 %	2 %	4 %
Intermediær-2	35 %	31 %	30 %	21 %
Høj	43 %	49 %	67 %	75 %
ECOG-PS				
0	35 %	33 %	35 %	26 %
1	57 %	55 %	56 %	60 %
2	8 %	12 %	9 %	15 %
MPN-SAF TSS, gennemsnit (SD)	19 (13)	18 (11)	19 (14)	18 (12)
Miltvolumen, gennemsnit (SD)	2.187 (1.202) cm ³	2.183 (1.244) cm ³	1.981 (776) cm ³	2.285 (1.287) cm ³
Transfusion-uafhængig	68 %	70 %	29 %	44 %



SIMPLIFY-1				
	ITT-population (n = 435)		Patienter med hæmoglobin < 10 g/dl (n = 180)	
	Momelotinib n = 215	Ruxolitinib n = 217	Momelotinib n = 86	Ruxolitinib n = 94
Transfusion-afhængig	25 %	24 %	57 %	46 %
Antal transfusionsenheder < 8 uger før randomisering, gennemsnit (SD)	1,1 (2,7)	1,1 (2,5)	2,5 (3,3)	2,2 (3,3)
Hæmoglobin, gennemsnit (SD)	10,6 (2,1) g/dl	10,7 (2,4) g/dl	8,6 (1,0) g/dl	8,7 (1,0) g/dl
Andel med moderat anæmi (≥ 8, < 10 g/dl)	27 %	34 %	67 %	78 %
Andel med svær anæmi (< 8 g/dl)	13 %	10 %	33 %	22 %
Blodplader, gennemsnit (SD)	301 (207) · 10 ⁶ blodplader/ml	302 (256) · 10 ⁶ blodplader/ml	229 (156) · 10 ⁶ blodplader/ml	292 (323) · 10 ⁶ blodplader/ml
Andel med blodplader < 100 · 10 ⁶ blodplader/ml	8 %	11 %	15 %	14 %

Medicinrådets vurdering af population

ITT-populationen er afbalanceret mellem studiearmene for alle tilgængelige baselinekarakteristika. Samtidig er populationen overordnet set repræsentativ for den forventede population i dansk klinisk praksis. Dog er ca. 20 % af patienterne kategoriseret med intermedier-1 risiko, og disse patienter starter normalt ikke behandling med JAK-hæmmer i dansk klinisk praksis (jf. Figur 1).

I subgruppen med moderat til svær anæmi er der flere mindre skævheder mellem studiearmene. Lidt flere patienter er transfusionsafhængige og har moderat anæmi i stedet for svær anæmi i ruxolitinib-armen end i momelotinib-armen. Samtidig er de gennemsnitlige blodpladetal lidt højere for patienterne i ruxolitinib-armen. Modsat er ECOG performance scoren lidt bedre for patienter i momelotinib-armen med flere



patienter i ECOG PS-0 og færre i ECOG-PS-2. Forskellene er dog små, og Medicinrådet vurderer, at de samlet set ikke bør påvirke resultaterne. Subgrupperne med anæmi indeholder næsten ingen patienter med intermedier-1 risiko, hvilket passer til populationen i dansk klinisk praksis.

JAK-erfarne patienter

Baselinekarakteristika for JAK-erfarne patienter fra SIMPLIFY-2 ses i Tabel 5. Ca. 33 % af ITT-populationen i SIMPLIFY-2 havde ikke moderat til svær anæmi ved baseline, og disse patienter svarer ikke til den endelige indikation. Under EMAs vurdering blev der udført post-hoc-analyser på populationen med moderat eller svær anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl), og denne population anvendes i Medicinrådets vurdering, når data er tilgængelige. Sikkerhedsdata er dog kun tilgængelige for ITT-populationen. Derfor præsenteres baselinelinekarakteristika for både den indicerede population (hæmoglobin < 10 g/dl) og ITT-populationen.

Tabel 5. Oversigt over baselinekarakteristika for JAK-erfarne patienter fra SIMPLIFY-2. Baselinekarakteristika vises for både ITT-populationen og for subpopulationen, der stemmer overens med EMA-indikationen (moderat til svær anæmi, dvs. hæmoglobin < 10 g/dl).

	SIMPLIFY-2			
	ITT-population (n = 156)		Hæmoglobin < 10 g/dl (n = 105)	
	Momelotinib (n = 104)	BAT (n = 52)	Momelotinib (n = 66)	BAT (n = 39)
Alder, median (range)	67 (41-92) år	70 (52-82) år	67 (51-92) år	70 (52-82) år
Køn, mand	66 %	46 %	79 %	46 %
Etnicitet				
Kaukasisk	80 %	85 %	82 %	87 %
Sort eller afroamerikansk	6 %	0 %	8 %	0 %
Asiatisk	0 %	0 %	0 %	0 %
Andet	14 %	15 %	10 %	13 %
Tid siden diagnose, gennemsnit (SD)	3,7 (0,3-33,5) år	4,0 (0,2-24,9) år	3,2 (0,3-33,5) år	3,9 (0,2-24,9) år
Tid i behandling med JAK- hæmmer inden randomisering, median (range)	47 (6-258) uger	47 (4-176) uger	40 (6-258) uger	43 (4-176) uger



SIMPLIFY-2				
	ITT-population (n = 156)		Hæmoglobin < 10 g/dl (n = 105)	
	Momelotinib (n = 104)	BAT (n = 52)	Momelotinib (n = 66)	BAT (n = 39)
Andel, der fortsat er i behandling med JAK-hæmmer ved randomisering	72 %	64 %	71 %	62 %
Risikoklasse				
Intermediær-1	22 %	31 %	8 %	18 %
Intermediær-2	60 %	54 %	67 %	62 %
Høj	18 %	15 %	26 %	21 %
ECOG-PS				
0	35 %	37 %	29 %	39 %
1	59 %	50 %	67 %	46 %
2	7 %	14 %	5 %	15 %
MPN-SAF TSS, gennemsnit (SD)	19 (13)	21 (16)	22 (10)	27 (13)
Miltvolumen, gennemsnit (SD)	2.202 (241-7.433) cm ³	2.063 (458-5.299) cm ³	2.577 (392-6.740) cm ³	2.049 (458-5.299) cm ³
Transfusion-uafhængig	31 %	37 %	8 %	23 %
Transfusion-afhængig	56 %	52 %	79 %	64 %
Antal transfusionsenheder < 8 uger før randomisering, gennemsnit (SD)	3,1 (3,6)	3,1 (3,5)	4,4 (3,6)	3,8 (3,6)
Hæmoglobin, gennemsnit (SD)	9,4 (1,9) g/dl	9,5 (1,6) g/dl	8,2 (0,9) g/dl	8,8 (0,8) g/dl



SIMPLIFY-2				
	ITT-population (n = 156)		Hæmoglobin < 10 g/dl (n = 105)	
	Momelotinib (n = 104)	BAT (n = 52)	Momelotinib (n = 66)	BAT (n = 39)
Andel med moderat anæmi (≥ 8, < 10 g/dl)	38 %	64 %	59 %	85 %
Andel med svær anæmi (< 8 g/dl)	26 %	12 %	41 %	15 %
Blodplader, gennemsnit (SD)	171 (148) · 10 ⁶ blodplader/ml	127 (96) · 10 ⁶ blodplader/ml	186 (162) · 10 ⁶ blodplader/ml	124 (95) · 10 ⁶ blodplader/ml
Andel med blodplader < 100 · 10 ⁶ blodplader/ml	40 %	52 %	38 %	51 %

BAT: 'Best available treatment'.

Medicinerådets vurdering af populationen af JAK-erfarne patienter

ITT-populationen er afbalanceret mellem studiearmene for alle tilgængelige baselinekarakteristika. Det er vanskeligt at karakterisere en forventet dansk population, da JAK-erfarne patienter ikke er en veldefineret population i dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4). Medicinerådet forventer dog, at populationen i SIMPLIFY-2 ikke afviger betydeligt fra de patienter, der betragtes som JAK-erfarne i Danmark. Medicinerådet bemærker i den forbindelse, at inklusionskriteriet til studiet netop var målrettet patienter, der oplevede uønskede hændelser ved behandling med JAK-hæmmer, og ikke patienter, der ikke umiddelbart responderede på behandlingen (se afsnit 2.2.2), hvilket stemmer overens med definitionen af populationen i dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4). Den mediane behandlingstid med JAK-hæmmer var ca. 40 uger, og 60-70 % af patienterne var i fortsat behandling med JAK-hæmmer ved tidspunktet for screening. Dette styrker yderligere den formodning, at studiet hovedsageligt inkluderede patienter, der havde opnået en gavnlige effekt af behandling med JAK-hæmmer, men eventuelt kunne drage fordel af et behandlingsskifte grundet bivirkninger. Medicinerådet bemærker dog, at ca. 20-30 % af patienterne var kategoriseret med intermedier-1 risiko, og disse patienter starter normalt ikke behandling med JAK-hæmmer i dansk klinisk praksis (jf. Figur 1). Det kan dog forklares med, at patienterne er i en lavere risikokategori netop pga. den nuværende behandling med JAK-hæmmer.

I subgruppen med moderat til svær anæmi er der en del skævheder mellem studiearmene. Patienter i BAT-armen havde overordnet set en lavere risikovurdering (flere i intermedier-1), lavere miltvolumen (ca. 2.000 cm³ over for ca. 2.500 cm³), flere med ECOG PS-0 (39 % over for 29 %), en lavere andel med svær anæmi (15 % over for 41 %) og færre transfusionsafhængige (64 % over for 79 %). Disse forskelle kan betyde, at patienterne i BAT-armen kan have en lidt bedre prognose end patienterne i



momelotinib-armen. Omvendt havde patienterne i BAT-armen lavere blodpladetal (124 over for $183 \cdot 10^6$ blodplader/ml) og flere patienter i ECOG PS-2 (15 % over for 6 %). Medicinrådet kan ikke med sikkerhed vurdere, om forskellene har betydning, men forventer, at momelotinib-armen i hvert fald ikke har en bedre prognose end BAT-armen vurderet ud fra baselinekarakteristika. Medicinrådet ser ingen grund til at antage, at populationen med moderat til svær anæmi afviger væsentligt fra populationen i dansk klinisk praksis, men tager forbehold for, at populationen i dansk klinisk praksis er vanskelig at karakterisere.

2.3.2 Intervention

I SIMPLIFY-1 og -2 var dosis af momelotinib 200 mg dagligt, hvilket også er den indicerede dosis og den dosis, der anvendes som startdosis i den sundhedsøkonomiske model.

I SIMPLIFY-1 blev dosis reduceret til enten 100 mg eller 150 mg dagligt for 16 % af patienterne. Dette er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model, hvor ansøger antager, at halvdelen (8,2 %) reduceres til 150 mg dagligt, og den anden halvdel reduceres til 100 mg dagligt. Den relative dosisintensitet på tværs af studierne af momelotinib var ca. 94 %.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at doseringen af momelotinib i studierne og i den sundhedsøkonomiske model er repræsentativ for forventningen i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I dansk klinisk praksis behandles patienterne enten med fedratinib (400 mg dagligt) eller ruxolitinib. Ruxolitinib doseres som angivet i Tabel 6.

Tabel 6. Oversigt over standarddosis af ruxolitinib afhængigt af blodpladetal

Blodpladetal	Dosis	Indgår i SIMPLIFY-1	Indgår i SIMPLIFY-2
50-75 · 10 ⁶ blodplader/ml	5 mg to gange dagligt	Ja (ca. 10 %)*	Ja (ca. 45 %)*
75-100 · 10 ⁶ blodplader/ml	10 mg to gange dagligt		
100-200 · 10 ⁶ blodplader/ml	15 mg to gange dagligt	Ja (ca. 30 %)	Ja (ca. 31 %)
> 200 · 10 ⁶ blodplader/ml	20 mg to gange dagligt	Ja (ca. 60 %)	Ja (ca. 22 %)

* I SIMPLIFY-1 og -2 angives andel patienter med $< 100 \cdot 10^6$ blodplader/ml som én samlet kategori.

Ruxolitinib blev doseret som angivet i Tabel 6 i SIMPLIFY-1 (JAK-naive patienter), men 56 % af patienterne fik reduceret dosis i løbet af studiet. Der er ikke angivet gennemsnitsdosis eller frekvens for dosisreduktion i SIMPLIFY-2, da ruxolitinib ikke var defineret komparator, men indgik blandt mulighederne som '*best available treatment*'.



89 % af patienterne i 'best available treatment'-armen i SIMPLIFY-2 modtog ruxolitinib, dog kun 12 % i den højeste dosis (20 mg 2 gange dagligt) [11]. I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger 15 mg to gange dagligt som standarddosis, hvilket er baseret på Medicinrådets tidligere vurdering af fedratinib [13].

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet baserer alene vurderingerne på sammenligninger med ruxolitinib. Det skyldes, at der er datagrundlag til direkte sammenligning mellem ruxolitinib og momelotinib, hvilket giver et mere sikkert sammenligningsgrundlag, end hvis fedratinib skulle inddrages. Desuden har Medicinrådet tidligere konkluderet, at ruxolitinib og fedratinib har en sammenlignelig effekt [13].

For JAK-erfarne patienter vurderer Medicinrådet, at BAT-armen i SIMPLIFY-2 er repræsentativ for den nuværende behandling i dansk klinisk praksis (fortsat ruxolitinib).

Medicinrådet vurderer, at der i den sundhedsøkonomiske model teoretisk set bør tages højde for dosisreduktion for ruxolitinib, da en betragtelig del af patienterne får reduceret dosis, både i klinisk praksis og i SIMPLIFY-1. Medicinrådet vurderer dog, at betydningen af dosisreduktion er minimal i den sundhedsøkonomiske model, da prisen pr. tablet er næsten identisk mellem 10, 15 og 20 mg ruxolitinib, og 5 mg ruxolitinib meget sjældent anvendes i klinisk praksis til behandling af patienter med symptomgivende myelofibrose og forstørret milt. I et fase IIIb-studie af ruxolitinib indeholdende 2.233 patienter modtog ca. 6 % af patienterne 5 mg 2 gange dagligt [19]. Derfor anvender Medicinrådet ansøgers tilgang.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for effektmålene, respons bedømt ud fra total symptom score ved 'Myeloproliferative Neoplasms Symptom Assessment Form' (MPN-SAF), samlet overlevelse og miltrespons. Disse er udvalgt pba. Medicinrådets tidligere vurdering af fedratinib til behandling af myelofibrose [13].

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er passende til at vurdere den kliniske effekt af momelotinib ift. ruxolitinib. Medicinrådet bemærker, at effekten på sygdomsrelaterede symptomer er bedømt ved spørgeskemaet MPN-SAF i studierne af momelotinib, hvorimod det relaterede skema 'Myelofibrose Symptom Assessment Form' (MF-SAF) blev anvendt i studierne af ruxolitinib og fedratinib. Spørgeskemaerne er begge validerede, og de symptomgrupper, der bedømmes af patienten, er relevante både ift. deres sammenhæng med myelofibrose og ift. deres påvirkning af patienterne. Derfor vurderer Medicinrådet, at effektmålet er relevant, på samme måde som MF-SAF blev vurderet relevant til vurderingen af fedratinib over for ruxolitinib [13].

2.4 Sammenligning af effekt

Ansøger har estimeret effekten af momelotinib over for komparatorerne for hhv. JAK-naive og JAK-erfarne patienter. I dette afsnit gennemgår Medicinrådet først estimerne



for JAK-naive patienter og herefter resultaterne for JAK-erfarne patienter i hvert underafsnit.

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode for JAK-naive patienter

Ansøger har udført en direkte sammenligning med ruxolitinib pba. af studiedata fra SIMPLIFY-1. Ansøger har anvendt ITT-populationen i sammenligningen. Ansøger har ikke sammenlignet effekten af momelotinib med fedratinib, da fedratinib og ruxolitinib antages at have ligeværdig klinisk effekt [13].

Medicinerådets vurdering af analysemetode for JAK-naive patienter

Medicinerådet anvender SIMPLIFY-1 til at foretage en direkte sammenligning af momelotinib og ruxolitinib. Medicinerådet anvender dog subpopulationen med moderat til svær anæmi i stedet for ITT-populationen, da subpopulationen svarer til populationen i EMAs indikation. Desuden foretager Medicinerådet en naiv sammenligning af overlevelsen for patienter i SIMPLIFY-1 med 5-årsoverlevelsesdata fra registreringsstudierne af ruxolitinib (COMFORT-I og -II, se afsnit 9.1). SIMPLIFY-1 kan ikke anvendes til at sammenligne overlevelse for momelotinib og ruxolitinib, da alle patienter i behandling med ruxolitinib skiftede til behandling med momelotinib eller ophørte med JAK-hæmmer efter 24 uger. Selvom en naiv sammenligning er usikker, bidrager den i dette tilfælde med mere retvisende data end en direkte sammenligning baseret på SIMPLIFY-1.

Medicinerådet foretager ikke en sammenligning af effekt med fedratinib, da der ikke foreligger et studie med en direkte sammenligning, og Medicinerådet har vurderet, at effekten af fedratinib er sammenlignelig med ruxolitinib [13].

Ansøgers valg af analysemetode for JAK-erfarne patienter

Ansøger sammenligner effekten af momelotinib med hhv. BAT og danazol pba. direkte sammenligninger i SIMPLIFY-2 og MOMENTUM.

Medicinerådets vurdering af analysemetode for JAK-erfarne patienter

Medicinerådet vurderer, at SIMPLIFY-2 kan anvendes til at udføre en direkte sammenligning med fortsat ruxolitinib-behandling, da 88 % af patienterne i BAT-armen modtog ruxolitinib. Medicinerådet anvender ikke data fra MOMENTUM, da danazol ikke er en relevant komparator i denne sammenligning. Ligesom for JAK-naive patienter vurderer Medicinerådet den samlede overlevelse ved momelotinib. Medicinerådet kan dog ikke sammenligne med data for ruxolitinib, da der ikke findes OS-data for den relevante population.

Medicinerådet foretager ikke en sammenligning med fedratinib, da fedratinib kun er anbefalet til behandling af JAK-naive patienter.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 7 viser en oversigt over effekten af momelotinib over for ruxolitinib for JAK-naive patienter, og Tabel 8 viser en lignende oversigt for JAK-erfarne patienter.



Table 7. Effect estimates for comparison of momelotinib with ruxolitinib for JAK-naïve patients

Effect goal	Momelotinib	Ruxolitinib	Result
Proportion of patients experiencing ≥ 50 % reduction in symptom burden at 24 weeks	25 % (95 % CI: 16; 36 %)	36 % (95 % CI: 27; 47 %)	-12 %-point (95 % CI: -26; 2 %-point)
Overall survival	Median = 5 years (moderate anemia) Median = 3,8 years (severe anemia)	Median = 3,9 years (moderate or severe anemia)	Cannot be compared
Response rate defined as ≥ 35 % reduction in spleen size at 24 weeks	31,4 % (95 % CI: 22; 42 %)	32,6 % (95 % CI: 23; 43 %)	0 %-point (95 % CI: -13; 14 %-point)

Differences between momelotinib and comparator are according to the study protocol adjusted with a correction for predefined stratification factors. Therefore, the numbers in some cases deviate from the immediate numerical difference between the two groups.

Table 8. Effect estimates for comparison of momelotinib with 'best available treatment' (BAT) for JAK-experienced patients. BAT consisted of 88 % of patients receiving ruxolitinib.

Effect goal	Momelotinib	BAT	Result
Proportion of patients experiencing ≥ 50 % reduction in symptom burden at 24 weeks	32 % (95 % CI: 21; 45 %)	2,6 % (95 % CI: 0; 14 %)	30 %-point (95 % CI: 10; 48 %-point)
Overall median survival	Median = 5,3 years (moderate anemia) Median = 1,6 years (severe anemia)	No data	Cannot be compared
Response rate defined as ≥ 35 % reduction in spleen size at 24 weeks	9,1 % (95 % CI: 3; 19 %)	5,1 % (95 % CI: 1; 17 %)	4 %-point (95 % CI: -16; 23 %-point)



2.4.3 Andel, som oplever $\geq 50\%$ reduktion i symptombyrde ved 24 uger

Patienter, der kandiderer til behandling med JAK-hæmmer, vil typisk have mange symptomer fra deres sygdom, hvoraf en del stammer direkte fra den forstørrede milt. Derfor er reduktion af patienternes symptombyrde et direkte patientrelevant effektmål til at vurdere behandlingerne. Patienternes symptombyrde kan måles vha. værktøjet MPN-SAF [20]. Ved MPN-SAF bedømmer patienten graden af forskellige typiske symptomer på en skala fra 0 (bedst/ingen symptomer) til 10 (værst). I SIMPLIFY-1 og -2 blev den modificerede MPN-SAF, version 2, anvendt. Heri bedømmes de 8 symptomer: Nattesved, kløe, ubehag i maven, tidlig mæthed/svimmelhed, træthed, inaktivitet, smerter under ribben og knoglesmerter. Scoren fra de enkelte symptomer bortset fra inaktivitet blev summeret til en total symptom score (TSS) fra 0-70. TSS er i sig selv et kontinuert effektmål, men i dette tilfælde defineres en patient som responder, hvis patienten opnår en reduktion på minimum 50 % i forhold til baseline 'total symptom score', hvilket er analogt med måden, hvorpå respons defineres af IWG-MRT og ELN [21]. Patienter, der ophørte med studiet inden uge 24, blev anset som ikke-respondere i analyserne.

Symptomreduktion hos JAK-naive patienter

Responsraterne for momelotinib og ruxolitinib var hhv. 25 % (95 % CI: 16; 36 %) og 36 % (95 % CI: 27; 47 %), hvilket resulterede i en forskel på -12 %-point (95 % CI: -26; 2 %-point) i patientpopulationen med moderat til svær anæmi. Studiets formål var at undersøge, om der var statistisk dokumentation for non-inferioritet i forhold til ruxolitinib. Dette blev ikke opnået med en non-inferioritetsgrænse på 0 (-12; 12). Dvs. at studiet ikke kunne dokumentere, at momelotinib ikke er dårligere end ruxolitinib ift. symptomreduktion. Det kan have påvirket analysen, at flere patienter ophørte studiet grundet uønskede hændelser for momelotinib (12,6 % for momelotinib over for 4,1 % for ruxolitinib), da disse patienter indgik i analysen som non-respondere.

Patienter, der ikke responderede, blev yderligere analyseret ift., om de oplevede en stigende symptomscore (symptomforværring) eller en symptomreduktion, der ikke levede op til grænsen for respons. 17 patienter (20 %) behandlet med momelotinib oplevede samlet set en symptomforværring efter 24 ugers behandling, mens det samme var gældende for 13 patienter (14 %) behandlet med ruxolitinib. Der blev ikke foretaget en analyse af, om der var statistisk signifikant forskel mellem raterne for symptomforværring.

Medicinrådets vurdering af symptomreduktion for JAK-naive patienter

Momelotinib kan overordnet set reducere symptombyrden målt ved MPN-SAF for patienter med myelofibrose og moderat til svær anæmi. Det er dog ikke dokumenteret, at momelotinib er et ligeværdigt alternativ med ruxolitinib ud fra dette effektmål, og Medicinrådet vurderer derfor, at man som udgangspunkt må forvente, at færre patienter opnår en reduktion af deres myelofibrose-symptomer, hvis de bliver sat i behandling med momelotinib, end hvis de modtager ruxolitinib. Samtidig er der en indikation af, at flere patienter kan opleve symptomforværring ved behandling med momelotinib ift. behandling med ruxolitinib. Medicinrådet bemærker, at data til denne vurdering stammer fra en post-hoc-defineret subgruppe i SIMPLIFY-1, og at studiet ikke var



designet til at dokumentere non-inferioritet i denne gruppe. Resultaterne i ITT-populationen viste dog samme resultat, blot med større numerisk forskel mellem momelotinib og ruxolitinib.

Symptomreduktion hos JAK-erfarne patienter

Responsraterne for momelotinib og ruxolitinib var hhv. 32 % (95 % CI: 21; 45 %) og 2,6 % (95 % CI: 0; 14 %), hvilket resulterede i en forskel på ca. 30 %-point (95 % CI: 10; 48 %-point) i patientpopulationen med moderat til svær anæmi.

Medicinrådets vurdering af symptomreduktion for JAK-erfarne patienter

Momelotinib medførte, at flere patienter opnåede en symptomreduktion end ved '*best available treatment*', som i de fleste tilfælde var fortsat ruxolitinib-behandling. Der er dog flere forbehold ift. vurderingen af effekten. For det første var studiet ublindat, hvilket kan have givet en systematisk bias til fordel for at modtage den nye behandling (momelotinib) i stedet for at forblive i en behandling, som patienten har oplevet bivirkninger af (BAT). For det andet var 60 % af patienter i BAT-armen i nuværende behandling med JAK-hæmmer på screeningstidspunktet. Størstedelen af patienterne har altså indgået i studiet, muligvis uden nogen egentlig modifikation af deres behandling, og samtidig har de været vidende om dette. Der er således ingen grund til at antage, at der kan opleves en symptomforbedring i BAT-armen med dette studiedesign. Endelig var det kun 12 % af patienterne i BAT-armen, der modtog den fulde dosis ruxolitinib, og det er derfor muligt, at forskellen i respons kunne skyldes en subterapeutisk dosering af ruxolitinib grundet toksicitet. Dette kan dog godt være repræsentativt for dansk klinisk praksis, da mange patienter i behandling med JAK-hæmmer vil fortsætte behandling i en lavere dosis for at håndtere bivirkninger. Der er dog ingen information i studiet om, hvilken præcis dosis af ruxolitinib patienterne modtog. Samlet set vurderer Medicinrådet dog på trods af dette, at data indikerer, at patienter, der ikke tåler den anbefalede dosis af ruxolitinib, kan opnå en symptomreduktion ved at skifte til behandling med momelotinib.

2.4.4 Samlet overlevelse

Samlet overlevelse er sammen med forbedring af livskvaliteten det vigtigste effektmål for behandling af MF, særligt for patienter i intermediær-2 og højrisikogrupperne, hvor de forventede medianoverlevelser er hhv. knap 3 år og ca. 1,3 år [9].

Samlet overlevelse kan dog ikke vurderes ud fra en direkte sammenligning, da alle patienter i SIMPLIFY-1 og -2 skiftede til behandling med momelotinib eller ophørte med behandling efter 24 uger. Medicinrådet har derfor lavet en naiv gennemgang af OS-data fra subgruppen af patienter med moderat til svær anæmi fra SIMPLIFY-1 og -2 med OS-data fra patienter med anæmi fra registreringsstudierne for ruxolitinib (COMFORT-I og -II).

Overlevelse for JAK-naive patienter

Den samlede overlevelse for patienterne i SIMPLIFY-1 er opgjort efter en median opfølgningstid på 3,4 år [15]. Patienter med moderat anæmi ved baseline havde en median overlevelse på 5 år, mens patienter med svær anæmi havde en median



overlevelse på 3,8 år. Overlevelsen i disse subpopulationer er opgjort samlet, uanset om patienterne var randomiseret til momelotinib eller ruxolitinib.

Overlevelsen for patienter behandlet med ruxolitinib er opgjort efter 5 års opfølgning [12]. Patienter med anæmi ved baseline (123 patienter, 40 % af populationen) havde en median overlevelse på 3,9 år. Der var ikke skelnet mellem moderat og svær anæmi i opgørelsen.

Medicinrådets vurdering af overlevelse for JAK-naive patienter

Vurderingen af overlevelse er meget usikker, da den beror på en naiv sammenligning af interventionsarmene fra forskellige studier. Medicinrådet vurderer, at der ikke er noget, der tyder på, at overlevelsen på sigt er forskellig mellem momelotinib og ruxolitinib for patienter med moderat til svær anæmi. Medicinrådet bemærker endvidere, at det er dokumenteret, at behandling med ruxolitinib medfører en forlænget samlet overlevelse ift. placebo.

Overlevelse for JAK-erfarne patienter

Den samlede overlevelse for patienterne i SIMPLIFY-2 er opgjort efter en median opfølgningstid på 3,1 år [15]. Patienter med moderat anæmi ved baseline havde en median overlevelse på 5,3 år, mens patienter med svær anæmi havde en median overlevelse på 1,6 år. Overlevelsen i disse subpopulationer er opgjort samlet, uanset om patienterne var randomiseret til momelotinib eller ruxolitinib.

Der er ingen data for overlevelse ved fortsat ruxolitinib-behandling.

Medicinrådets vurdering af overlevelse for JAK-erfarne patienter

Medicinrådet kan ikke vurdere effekten på overlevelse for JAK-erfarne patienter over for fortsat ruxolitinib-behandling, da der ikke er nogen data for komparator. Medicinrådet bemærker dog, at JAK-erfarne patienter med moderat anæmi umiddelbart har en sammenlignelig overlevelse med JAK-naive patienter behandlet med momelotinib, hvilket indikerer, at momelotinib-behandling i JAK-erfarne patienter kan give den samme gevinst, som ses for JAK-naive patienter med moderat anæmi. Det er dog usikkert, om dette også gælder for patienter med svær anæmi.

2.4.5 Andel af patienter, der oplevede en reduktion ≥ 35 % af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling

Reduktion af miltvolumen er et direkte behandlingsmål for behandling af MF med JAK-hæmmere. Effektmålet og grænseværdien for respons på 35 % volumenreduktion målt ved MRI- eller CT-scanning er anbefalet af International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) og European LeukemiaNet (ELN) for at standardisere evalueringen af miltrespons på tværs af kliniske studier [21]. Effektmålet er primært effektmål i de kliniske studier af momelotinib (SIMPLIFY-1 og -2) samt andre nyere kliniske studier af MF [22–25]. Det er ikke i sig selv patientrelevant, om der opnås et respons på miltstørrelsen. Det antages dog, at et miltrespons medfører, at patienterne efterfølgende oplever færre sygdomssymptomer, da eventuelle tryksymptomer fra milten mindskes. Desuden kan miltrespons hænge sammen med en eventuel forlænget overlevelse. Subgruppeanalyser af poolede data fra



kliniske studier af ruxolitinib (COMFORT-I og COMFORT-II) har vist signifikant længere overlevelse hos patienter, der oplevede > 10 % reduktion af miltvolumen i forhold til patienter i samme studie, der oplevede < 10 % reduktion [26]. Årsagssammenhængen mellem miltrespons og overlevelse er dog ikke dokumenteret. Derfor anvendes miltrespons som et mål for behandlingens umiddelbare effekt på kort sigt, hvor en reduktion af miltvolumen kan medføre en forbedring af patientens symptomer.

Miltrespons for JAK-naive patienter

Miltrespons blev opnået for 31,4 % (95 % CI: 22; 42 %) af patienterne behandlet med momelotinib over for 32,6 % (95 % CI: 23; 43 %) af patienterne behandlet med ruxolitinib. Dette resulterede i en forskel på 0 %-point (95 % CI: -13; 14 %-point), og den statistiske undersøgelse viste, at effekten af momelotinib var non-inferiør ift. effekten af ruxolitinib.

Medicinrådets vurdering af miltrespons for JAK-naive patienter

Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter med moderat til svær anæmi, der opnår miltrespons, er fuldstændig sammenlignelig mellem momelotinib og ruxolitinib.

Miltrespons for JAK-erfarne patienter

Miltrespons blev opnået for 9,1 % (95 % CI: 3; 19 %) af patienterne behandlet med momelotinib over for 5,1 % (95 % CI: 1; 17 %) af patienterne behandlet med ruxolitinib. Dette resulterede i en forskel på 4 %-point (95 % CI: -16; 23 %-point), hvilket ikke var statistisk signifikant.

Medicinrådets vurdering af miltrespons for JAK-erfarne patienter

Medicinrådet vurderer, at JAK-erfarne patienter med moderat til svær anæmi ikke opnår yderligere miltrespons ved at skifte fra ruxolitinib-behandling til momelotinib-behandling. Medicinrådet bemærker, at der ikke er nogen information i studiet om, hvor mange af patienterne der allerede havde opnået miltrespons og eventuelt opretholdt dette ved indgangen til studiet. Den gennemsnitlige miltvolumen i SIMPLIFY-2 var dog større end for de JAK-naive patienter i SIMPLIFY-1, hvilket ikke indikerer, at en større del af populationen i SIMPLIFY-2 skulle have haft opretholdt miltrespons ved baseline.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Medicinrådet har tidligere vurderet sikkerheden af fedratinib over for ruxolitinib og konkluderet, at sikkerheden overordnet set er sammenlignelig, men at ruxolitinib og fedratinib har forskellige bivirkningsprofiler [13]. Medicinrådet foretager dog alene en sammenligning af sikkerheden mellem momelotinib og ruxolitinib for JAK-naive patienter. Det skyldes, at der er datagrundlag til en direkte sammenligning af disse to lægemidler (SIMPLIFY-1), mens fedratinib og momelotinib kun vil kunne sammenlignes ved en indirekte uforankret sammenligning mellem interventionsarmene fra SIMPLIFY-1 og JAKARTA (registreringsstudiet for fedratinib). Ansøger har udført denne indirekte sammenligning, men Medicinrådet vurderer, at der er for store usikkerheder ift. populationernes sammenlignelighed og registrering af bivirkninger i de to studier til, at sammenligningen kan anvendes. Medicinrådet lægger i stedet til grund, at den



overordnede sikkerhedsprofil for ruxolitinib og fedratinib er sammenlignelig, og at en vurdering af momelotinib over for ruxolitinib således er tilstrækkeligt grundlag.

Sikkerhed ved behandling af JAK-naive patienter

Sammenligningen med ruxolitinib er foretaget for ITT-populationen i SIMPLIFY-1, hvor også patienter uden moderat til svær anæmi indgik. Uønskede hændelser er opgjort for den randomiserede periode af studiet (24 uger). Tabel 9 viser en overordnet kvantificering af forekomsten af uønskede hændelser.

Tabel 9. Kvantificering af uønskede hændelser i den randomiserede periode (24 uger) af SIMPLIFY-1 i ITT-populationen

	Momelotinib (n = 214)	Ruxolitinib (n = 216)	Relativ forskel
Andel, der oplevede mindst én uønsket hændelse	93 %	95 %	0,97 (95 % CI: 0,9; 1,0)
Andel, der oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse	23 %	18 %	1,27 (95 % CI: 0,9; 1,9)
Andel, der oplevede mindst én uønsket hændelse af grad 3-4			
Andel, der fik dosisreduktion eller pausering grundet uønskede hændelser	26 %	56 %	0,47 (95 % CI: 0,4; 0,6)
Andel, der ophørte med behandling grundet uønskede hændelser	13 %	6 %	2,36 (95 % CI: 1,2; 4,5)

De hyppigste uønskede hændelser (alle grader) for momelotinib er vist i Tabel 10.

Tabel 10. Forekomst af de hyppigste uønskede hændelser (alle grader) i den randomiserede periode (24 uger) af SIMPLIFY-1 i ITT-populationen

	Momelotinib (n = 214)	Ruxolitinib (n = 216)
Trombocytopeni	19 %	29 %
Diarré	18 %	20 %
Hovedpine	17 %	20 %



	Momelotinib (n = 214)	Ruxolitinib (n = 216)
Svimmelhed	16 %	12 %
Kvalme	16 %	4 %
Træthed	15 %	12 %
Anæmi	14 %	38 %
Mavesmerter	10 %	11 %

Der var ingen alvorlige uønskede hændelser, der forekom i mindst 5 % af patienterne. I Tabel 11 angives alvorlige uønskede hændelser for de overordnede kategorier, der forekom i mindst 5 % af patienterne.

Tabel 11. Alvorlige uønskede hændelser ud fra overordnet kategori i den randomiserede periode (24 uger) af SIMPLIFY-1 i ITT-populationen

	Momelotinib (n = 214)	Ruxolitinib (n = 216)
Infektioner	6 %	4 %
Hjerte-relaterede hændelser	5 %	2 %
Gastrointestinale hændelser	5 %	3 %

Medicinerådets vurdering af sikkerhed for JAK-naive patienter

Samlet set var forekomsten af alvorlige uønskede hændelser og hændelser af grad 3-4 i SIMPLIFY-1 sammenlignelig med tidligere studier med JAK-naive myelofibrose-patienter behandlet med ruxolitinib [23,24]. Profilen for de uønskede hændelser er også typisk for JAK-hæmmere og involverer øget risiko for infektioner og hjerte-kar-relaterede hændelser, som også er de hyppigste alvorlige uønskede hændelser i SIMPLIFY-1. De væsentligste forskelle mellem momelotinib og ruxolitinib i SIMPLIFY-1 var, at flere patienter ophørte med behandlingen med momelotinib (13 % over for 6 %), mens færre patienter fik justeret dosis (26 % over for 56 %). Det er almindeligt, at dosis af ruxolitinib reduceres eller pauseres ved reducerede trombocytter [18], og at patienternes trombocytter herved kan stabiliseres, så patienterne kan forblive i behandling. At flere patienter ophører helt med behandling af momelotinib kan indikere, at momelotinib medfører uønskede hændelser, der ikke kan afhjælpes ved dosisreduktion eller specifik behandling af bivirkningerne. En anden forskel mellem momelotinib og ruxolitinib er den reducerede forekomst af anæmi ved momelotinib (14 % over for 38 %). Anæmi er en velkendt uønsket hændelse ved behandling med ruxolitinib, og i klinisk praksis kan dette afhjælpes ved dosisreduktion, behandling med erythropoietin eller blodtransfusion, hvis patientens hæmoglobinniveau ikke kan opretholdes på anden vis. Medicinerådet



bemærker, at behandling med erythropoietin eller lignende erythrogenese-stimulerende lægemidler ikke var tilladt ifølge studieprotokollen for SIMPLIFY-1. Dette reflekterer ikke klinisk praksis, og Medicinrådet vurderer derfor, at færre patienter i klinisk praksis vil have længerevarende anæmi og behov for blodtransfusioner end observeret i SIMPLIFY-1, og at den tilsyneladende forskel i forekomsten af anæmi og i hyppigheden af blodtransfusioner sandsynligvis er overestimeret i SIMPLIFY-1. Den eneste enkeltstående uønskede hændelse, der forekom hyppigere ved momelotinib end ruxolitinib, var kvalme (16 % over for 4 %). Samlet set vurderer Medicinrådet, at momelotinib og ruxolitinib har sammenlignelig sikkerhed, selvom ruxolitinib sandsynligvis medfører flere hæmatologiske uønskede hændelser, mens momelotinib medfører flere behandlingsophør.

Sikkerhed ved behandling af JAK-erfarne patienter

Ansøger har ikke indsendt data for en sammenligning af momelotinib med fortsat ruxolitinib-behandling. I stedet har ansøger indsendt en justeret indirekte sammenligning med fedratinib baseret på patienter behandlet med momelotinib i SIMPLIFY-2 og MOMENTUM og patienter behandlet med fedratinib i JAKARTA2. Medicinrådet anvender ikke denne sammenligning, da fedratinib ikke er anbefalet til behandling af JAK-erfarne patienter. I stedet udfører Medicinrådet en sammenligning af momelotinib med fortsat ruxolitinib-behandling repræsenteret ved BAT-armen i SIMPLIFY-2. Sammenligningen er baseret på ITT-populationen i SIMPLIFY-2 ud fra de publicerede data [17]. Sammenligningen af sikkerhed er opsummeret i Tabel 12.

Tabel 12. Sammenligning af uønskede hændelser for JAK-erfarne patienter i den randomiserede periode af SIMPLIFY-2 baseret på ITT-populationen

	Momelotinib (n = 104)	'Best available treatment' (n = 52)
Andel, der oplevede mindst én uønsket hændelse	97 %	89 %
Andel, der oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse	35 %	23 %
Andel, der fik dosisreduktion eller pausering grundet uønskede hændelser	16 %	17 %
Andel, der ophørte med behandling grundet uønskede hændelser	21 %	2 %
Hyppigste uønskede hændelser af grad 3-4		
Anæmi	14 %	14 %
Asteni	5 %	2 %
Mavesmerter	1 %	6 %
Trombocytopeni	7 %	6 %



Der var ingen alvorlige uønskede hændelser, der forekom i mindst 5 % af patienterne. I Tabel 13 angives alvorlige uønskede hændelser for de overordnede kategorier, der forekom i mindst 5 % af patienterne.

Tabel 13. Alvorlige uønskede hændelser ud fra overordnet kategori i den randomiserede periode (24 uger) af SIMPLIFY-2 i ITT-populationen

	Momelotinib (n = 104)	'Best available treatment' (n = 52)
Infektioner	11 %	12 %
Hjerte-relaterede hændelser	8 %	4 %
Gastrointestinale hændelser	7 %	6 %

Medicinrådets vurdering af sikkerhed for JAK-erfarne patienter

Samlet set er sikkerheden relativt ens mellem skift fra ruxolitinib til momelotinib og fortsat ruxolitinib-behandling, repræsenteret ved BAT-armen. Flere patienter behandlet med momelotinib end med BAT oplevede dog mindst én alvorlig uønsket hændelse (35 % over for 23 %). Samtidig var der væsentligt flere patienter, der ophørte med behandling i momelotinib-armen end i BAT-armen (21 % over for 2 %). Denne sammenligning er dog meget usikker, da der ikke var klare retningslinjer ift. dosisreduktion og behandlingsophør i BAT-armen, og derfor er det muligt, at behandlingsophør er underrapporteret for BAT-armen. Samtidig var 60 % af patienterne i BAT-armen i igangværende behandling med JAK-hæmmer ved screening og havde været det i median ca. 40 måneder. Derfor er det forventeligt, at disse patienter allerede var i stabil behandling med JAK-hæmmer og derfor har mindre risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Der er ingen tegn på nyopståede uønskede hændelser, der ikke er kendt ved behandling med JAK-hæmmer ved skift til momelotinib, både bedømt ud fra alle uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser. På den anden side er der heller ingen tegn på, at specifikke uønskede hændelser kan undgås ved at skifte behandling fra ruxolitinib til momelotinib.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er flere usikkerheder i vurderingen af effekt og sikkerhed. Selvom der er data til en direkte sammenligning af momelotinib og ruxolitinib, kan overlevelsen ikke vurderes, da alle patienter i SIMPLIFY-1 og 2 krydsede over til momelotinib-behandling eller ophørte med behandling efter 24 uger. Derfor beror vurderingen af overlevelse på en naiv sammenligning med data fra COMFORT-I og -II, hvilket giver usikkerhed ift. sammenlignelighed af patientpopulationerne. Vurderingen af forekomsten af anæmi og blodtransfusioner i SIMPLIFY-1 er desuden usikker, da behandling med erythrogenese-stimulerende midler ikke var tilladt i studiet. I dansk klinisk praksis anvendes disse midler til behandling af anæmi, og det er derfor sandsynligt, at både anæmiforekomsten og raten for blodtransfusioner er overrapporteret i SIMPLIFY-1. Sandsynligvis gælder dette



for både momelotinib-armen og ruxolitinib-armen, men Medicinrådet kan ikke vurdere, om den eventuelle påvirkning vil være forskellig i de to arme.

Data for JAK-erfarne patienter i SIMPLIFY-2 er usikre grundet studiets ublindedede design. Dette medfører stor risiko for bias, særligt ift. vurdering af symptomreduktion. Behandlingen i kontrolarmen i SIMPLIFY-2 er desuden uklar, da den bestod af '*best available treatment*'. For de fleste patienter var dette ruxolitinib, men der er begrænset viden om, hvilken dosis patienterne modtog, hvilket gør vurderingen af både effekt og sikkerhed usikker.

Endelig gælder det for både JAK-naive og JAK-erfarne patienter, at vurderingen af effekten af momelotinib er baseret på resultaterne i post-hoc-definerede subgrupper med moderat til svær anæmi. Dette giver mindre populationer, end studiet oprindeligt var designet til, og medførte nogle mindre forskelle i baselinekarakteristika mellem studiearmene.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse til at estimere de inkrementelle omkostninger ved momelotinib sammenlignet med ruxolitinib eller fedratinib for både JAK-naive og JAK-erfarne patienter. Medicinrådet vurderer, at momelotinib ikke har en sammenlignelig klinisk effekt med ruxolitinib for JAK-naive patienter, men at momelotinib har en sammenlignelig eller bedre effekt end fortsat ruxolitinib-behandling for JAK-erfarne patienter (se afsnit 2.4). Derfor tilpasser Medicinrådet ansøgers analyse, så analysen kun estimerer de inkrementelle omkostninger ved momelotinib ift. fortsat ruxolitinib for JAK-erfarne patienter. Medicinrådet ekskluderer fedratinib fra analysen, da fedratinib ikke er anbefalet til JAK-erfarne patienter. Medicinrådet udfører analysen som en omkostningsanalyse, hvori det antages, at den kliniske effekt af momelotinib er sammenlignelig med fortsat ruxolitinib, men inkluderer omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering og behandling ved anæmi. De eneste data fra de kliniske studier, der indgår i omkostningsanalysen, er gennemsnitlige rater for blodtransfusion beregnet fra SIMPLIFY-1 (se afsnit 3.3.5) og bivirkningsfrekvenser fra SIMPLIFY-1 og -2 og COMFORT-I (se afsnit 3.3.3).

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har anvendt et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont på 25 år i hovedanalysen. Tidshorisonten er baseret på medianalderen ved myelofibrose-diagnose i Danmark (70 år), hvorved en 25-årig tidshorisont er tilstrækkelig. Ansøger anvender en diskonteringsrate på 3,5 % for alle år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv, tidshorisont og diskontering.



3.2 Metode, model og antagelser

I den sundhedsøkonomiske model estimeres omkostningerne pr. patient til behandling af voksne JAK-erfarne MF-patienter med anæmi med momelotinib sammenlignet med behandling med ruxolitinib. Cykluslængden er 1 måned, og der anvendes ikke *half-cycle correction*.

Ansøger har antaget en gennemsnitlig behandlingstid på 3,5 år for både momelotinib og ruxolitinib baseret på udtalelser fra kliniske eksperter. Desuden har ansøger antaget, at 25 % af patienterne, der påbegynder behandling, ophører igen efter 6 måneder grundet manglende effekt ved både momelotinib og ruxolitinib. Ansøger har ikke modelleret et løbende frafald i modellen, men har i stedet antaget, at de 25 %, der ophører grundet manglende effekt, stopper behandlingen på én gang efter 6 måneder, og de resterende 75 % af patienterne ophører på én gang efter 3,5 år. Ansøger bemærker, at behandlingstiden ved momelotinib kan være længere, da færre patienter afbryder behandlingen på grund af anæmi. Ansøger tilskriver kun omkostninger til patienter, der stadig er i behandling.

Mortaliteten i modellen er baseret på dødeligheden i den danske befolkning ifølge Medicinrådets metoder.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers model til at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling med momelotinib over for ruxolitinib for JAK-erfarne patienter med enkelte ændringer. Medicinrådet har justeret modellen, så den i så høj grad som muligt er tilpasset behandlingen af JAK-erfarne patienter, dvs. patienter, der har opnået initialt respons med JAK-hæmmer, men efterfølgende ønsker at ophøre med eller skifte behandling grundet bivirkninger (se afsnit 1.4). Derfor ændrer Medicinrådet ansøgers antagelse om behandlingstid grundet manglende effekt til, at ingen patienter ophører med behandling efter 6 måneder grundet manglende effekt. Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om en gennemsnitlig behandlingstid på 3,5 år. Den præcise behandlingstid er usikker, men den er på niveau med, hvad Medicinrådet tidligere har anvendt ved vurderingen af fedratinib [13]. Desuden bemærker Medicinrådet, at behandlingstiden ikke har betydning for det samlede resultat, så længe den er antaget ens for momelotinib og fedratinib.

Medicinrådet bemærker derudover, at ansøgers model er meget forsimplet og indeholder flere elementer, der ikke repræsenterer det forventede behandlingsforløb for patienter med MF og moderat til svær anæmi. Bl.a. er mortaliteten for patienter med intermediær eller høj risiko MF væsentligt højere end i baggrundsbefolkningen (se afsnit 1.2), og derfor forventer Medicinrådet, at ansøger overestimerer patienternes levetid i modellen. Dette har dog ingen betydning for resultaterne, da dødeligheden er ens i begge arme, og der ikke tilskrives omkostninger i modellen til patienter, som er ophørt med behandling. Derfor er det alene behandlingstiden, der har betydning for analysens resultat.



3.3 Omkostninger

I omkostningsminimeringsanalysen inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, behandlingsomkostninger for anæmi, sygdomsrelaterede omkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger (intervention og komparatorer)

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger for momelotinib og ruxolitinib samt darbepoetin alfa, som anvendes til behandling af patienter med anæmi af grad 3-4 (se afsnit 3.3.5). Sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP) og anvendte pakningsstørrelser ses i Tabel 14.

Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Momelotinib	100 mg	30 tabletter	■	AmgroS
	150 mg	30 tabletter	■	AmgroS
	200 mg	30 tabletter	■	AmgroS
Ruxolitinib	10 mg	56 tabletter	■	AmgroS
	15 mg	56 tabletter	■	AmgroS
	20 mg	56 tabletter	■	AmgroS
Darbepoetin alfa	150 µg	4 x 0,3 ml	■	AmgroS
	300 µg	1 x 0,6 ml	■	AmgroS

SAIP: Sygehusapotekets indkøbspris

Ansøger antager, at startdosis for momelotinib er 200 mg dagligt for alle patienter. Efter 2 måneders behandling reduceres dosis til 150 mg dagligt for ca. 8 % af patienterne, mens andre 8 % får reduceret dosis til 100 mg dagligt, hvilket er baseret på dosisreduktion observeret i SIMPLIFY-1.

For ruxolitinib antager ansøger en gennemsnitlig startdosis på 15 mg to gange dagligt, baseret på Medicinrådets tidligere vurdering af fedratinib [13]. Ansøger har ikke inkluderet muligheden for dosisreduktion for patienter behandlet med ruxolitinib.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om dosis for momelotinib og ruxolitinib. Medicinrådet bemærker, at JAK-erfarne patienter, der har oplevet intolerable bivirkninger ved ruxolitinib-behandling, typisk vil modtage en reduceret dosis af ruxolitinib efterfølgende. Derfor er ansøgers estimat for dosis af ruxolitinib sandsynligvis overestimeret, når modellen tilpasses JAK-erfarne. Medicinrådet vurderer, at dette har



minimal betydning for analysens resultat, da

Medicinerådet fremhæver, at 5 mg to gange dagligt ikke betragtes som en klinisk effektiv dosis, og at den derfor sjældent anvendes til behandling af patienter med intermediær til høj risiko MF.

Medicinerådet skifter AIP ud med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), jf. Tabel 14.

3.3.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger anvender samme monitoringspraksis for momelotinib og ruxolitinib og har baseret denne på Medicinerådets tidligere vurdering af fedratinib [13]. Dette er opsummeret i Tabel 15.

Tabel 15. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse. Frekvenserne er ens for momelotinib og ruxolitinib.

	Frekvens i den sundhedsøkonomiske model	Enhedsomkostning	Kilde
Monitoreringsbesøg	6 besøg 1. år 4 besøg pr. år i efterfølgende år	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Blodprøve	6 besøg 1. år 4 besøg pr. år i efterfølgende år	50 DKK	Kliniske ekspertudtalelser

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til og antagelser vedrørende monitoringspraksis og estimering af omkostninger forbundet med monitorering, men udskifter enhedsomkostningen for monitoreringsbesøg med samme DRG-takst for 2024. Medicinerådet bemærker, at monitoreringsomkostninger ikke har nogen betydning for analysen, da de er ens for momelotinib og ruxolitinib.

3.3.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med hhv. momelotinib og ruxolitinib. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser fra SIMPLIFY-1, -2 og COMFORT-1 og estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster (Tabel 16). Ansøger har ekskluderet omkostninger forbundet med anæmi i denne omkostningskategori, da de behandles i en kategori for sig (se afsnit 3.3.5)



Tabel 16. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Momelotinib (%)	Ruxolitinib (%)	Enhedsomkostning	Kilde
Trombocytopeni (grad 3-4)	6,7 %	12,9 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Subkutant hæmatom (grad 1-2)	7,5 %	18,7 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Svimmelhed (grad 3-4)	0 %	0,6 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Diarré (grad 3-4)	2 %	1,9 %	28.499 DKK	DRG 2024 - 06MA14
Kvalme (grad 1-2)	17 %	14,8 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Kvalme (grad 3-4)	2 %	0 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Opkast (grad 1-2)	6,7 %	12,3 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Opkast (grad 3-4)	0 %	0,6 %	28.499 DKK	DRG 2024 - 06MA14
Blødning (grad 3-4)	1 %	2,6 %	42.983 DKK	DRG 2024 - 06MA05
Urinvejsinfektion (grad 1-4)	10 %	9 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98
Helvedesild (grad 1-4)	1,9 %	1,9 %	1.951 DKK	DRG 2024 - 01MA98

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger, men udskifter enhedsomkostningerne med samme DRG-takster for 2024. Medicinerådet bemærker, at bivirkningsomkostningerne har minimal betydning for analysens resultat.

3.3.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en omkostning på 203 kr. pr. patienttime. Desuden inkluderes transportomkostninger ud fra en antagelse om, at den gennemsnitlige afstand til og fra hospitalet er 20 km (40 km i alt pr. besøg), hvilket giver



en transportomkostning på 149 kr. for hvert hospitalsbesøg. De inkluderede aktiviteter og tidsestimater fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Patienters tidsforbrug i forbindelse med aktiviteter i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Tidsforbrug	Kilde
Moniteringsbesøg	20 minutter	Klinisk ekspertudtalelse
Behandling af bivirkning	20 minutter	Klinisk ekspertudtalelse
Blodprøve	20 minutter	Klinisk ekspertudtalelse
Blodtransfusion	240 minutter	Klinisk ekspertudtalelse
Transporttid ifm. hospitalsbesøg	60 minutter	Antagelse

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Medicinerådet bemærker, at patienttid har en lille betydning for analysens resultat. Det skyldes, at det gennemsnitlige tidsforbrug ved en blodtransfusion er højt, og den månedlige rate for blodtransfusioner er væsentlig forskellig mellem momelotinib og ruxolitinib (se afsnit 3.3.5).

3.3.5 Behandlingsomkostninger forbundet med anæmi

Momelotinib er kun indiceret til patienter med moderat til svær anæmi. Samtidig er det sandsynligt, at patienter behandlet med momelotinib kan have mindre tendens til anæmi end patienter behandlet med ruxolitinib. Ansøger inkluderer derfor omkostninger forbundet med behandling af anæmi i modellen. Behandlingsomkostningerne udgøres af blodtransfusioner og erythropoietiske vækstfaktorer, hvilket i dansk klinisk praksis typisk er darbepoetin alfa (se Tabel 14).

Blodtransfusioner

Ansøger har estimeret en månedlig gennemsnitlig rate for blodtransfusioner for momelotinib og ruxolitinib baseret på antallet af blodtransfusioner i ITT-populationen i SIMPLIFY-1 justeret for forekomsten af prædefinerede faktorer hos den enkelte patient (stratificeringsfaktorerne anvendt under randomiseringen i SIMPLIFY-1, afsnit 2.2.1). De månedlige transfusionsrater baseret på ITT-populationen var hhv. ■■■■ og ■■■■ transfusioner pr. måned for momelotinib og ruxolitinib. Ansøger tilskriver alle patienter den gennemsnitlige månedlige transfusionsrate i al den tid, patienten forbliver i behandling med momelotinib eller ruxolitinib. Omkostningerne relateret til blodtransfusioner fremgår af Tabel 18.



Medicinrådets vurdering af blodtransfusioner

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimater for transfusionsrater kan være for lave, da de er baseret på ITT-populationen i SIMPLIFY-1, hvor kun ca. 40 % af patienterne havde anæmi ved baseline (se afsnit 2.3.1). Ansøger har udført den samme analyse pba. af subpopulationen fra SIMPLIFY-1 med anæmi ved baseline, og Medicinrådet anvender værdierne fra denne analyse i stedet. Medicinrådet bemærker dog, at de samlede transfusionsrater i SIMPLIFY-1 sandsynligvis er overestimerede. Det skyldes, at behandling med darbepoetin alfa og andre lignende vækstfaktorer ikke var tilladt i studiet. Medicinrådet kan ikke vurdere, om dette påvirker begge behandlingsarme på samme måde, eller om fraværet af darbepoetin alfa i det kliniske studie skævrider resultaterne til fordel for momelotinib eller ruxolitinib. Det introducerer dog en væsentlig usikkerhed i analysen, som øges, da blodtransfusionerne også er forbundet med en omkostning relateret til patienttid (se afsnit 3.3.4). Samlet set har omkostninger forbundet med blodtransfusioner stor betydning for analysens resultat. Medicinrådet vælger at belyse usikkerheden vha. en følsomhedsanalyse, hvor frekvensen for blodtransfusioner sættes til 0 for både momelotinib og ruxolitinib, hvorved både omkostningerne til blodtransfusion og den relaterede patienttid ekskluderes. Frekvenserne og omkostningerne til blodtransfusion i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 18. Medicinrådet har udskiftet enhedsomkostningen med samme DRG-takst for 2024.

Tabel 18. Enhedsomkostninger for blodtransfusion anvendt i ansøgers hovedanalyse (december 2023)

Behandlingsarm	Månedlig frekvens for blodtransfusion	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-kode
Momelotinib	■ transfusioner pr. måned	4.218 DKK	16PR02
Ruxolitinib	■ transfusioner pr. måned		

Erytropoietiske vækstfaktorer

Ansøger antager, at patienter, der oplever anæmi af grad 3-4, behandles med darbepoetin alfa ifølge RADS-retningslinjen [27]. I modellen får patienter derfor en lav dosis 150 µg om ugen i de første 8 uger efterfulgt af en høj dosis på 300 µg om ugen i mindst 8 uger. I modellen sker skiftet fra lav til høj dosis efter 1,8 måneder. Behandlingen ophører efter 6 måneder. Ansøger har anvendt frekvensen for anæmi af grad 3-4 fra SIMPLIFY-1, som var hhv. 5,6 % og 23,1 % for momelotinib og ruxolitinib. Ansøger antager, at behandlingen kan administreres i patientens eget hjem, og der tilskrives ikke andre omkostninger til dette end selve lægemiddelomkostningen (se Tabel 14).

Medicinrådets vurdering af behandlingsomkostninger ved erytropoietiske vækstfaktorer

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang, men har erstattet lægemiddelprisen med SAIP. Medicinrådet bemærker dog igen, at patienterne i SIMPLIFY-1, som frekvenserne for



grad 3-4 anæmi er baseret på, ikke måtte modtage darbepoetin alfa under studiet. Derfor indgår darbepoetin alfa alene som en omkostning i analysen. Omkostningen til darbepoetin alfa har minimal betydning, men Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse for at belyse dette.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets ændringer ift. ansøgers oprindelige analyse fremgår af Tabel 19.

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Population	JAK-naive og JAK-erfarne	JAK-erfarne	Afsnit 3
Komparator	Ruxolitinib og fedratinib	Ruxolitinib	Afsnit 3
Behandlingsophør grundet manglende respons	25 % efter 6 måneders behandling	Ingen behandlingsophør grundet manglende respons	Afsnit 3.2
Omkostninger til blodtransfusion	Månedlige transfusionsrater baseret på ITT-populationen i SIMPLIFY-1	Månedlige transfusionsrater baseret på subpopulationen med moderat til svær anæmi ved baseline i SIMPLIFY-1	Afsnit 3.3.5

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet vurderer, at behandling med momelotinib sammenlignet med ruxolitinib medfører inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK ved en gennemsnitsbehandlingslængde på 3,5 år. Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 291.000 DKK. Resultatet er vist i Tabel 20.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Momelotinib	Ruxolitinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	Momelotinib	Ruxolitinib	Forskel
Behandlingsrelaterede omkostninger ved anæmi heraf:			
Blodtransfusioner	■	■	■
Darbepoetin alfa	■	■	■
Monitoreringsomkostninger	30.233	30.233	0
Bivirkningsomkostninger	2.020	3.197	-1.176
Patientomkostninger	51.349	96.786	-45.437
Totale omkostninger	■	■	■

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet vurderer, at der er 2 følsomhedsanalyser, som har relevans for vurderingen (Tabel 21). Begge følsomhedsanalyser afspejler ændringer i behandlingsomkostningerne forbundet med anæmi og viser, at resultatet hovedsageligt er følsomt over for ændringer i blodtransfusionsraten.

Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK) (+/- ift. hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■
Blodtransfusionsraten	Raten sættes til 0 for både momelotinib og ruxolitinib.	Der er stor usikkerhed om blodtransfusionsraterne baseret på SIMPLIFY-1 (se afsnit 3.3.5). Samtidig har de samlede omkostninger til blodtransfusion stor betydning for analysens resultat.	■ ■
Behandling med darbepoetin alfa	EPO ekskluderes fra analysen.	Behandling med darbepoetin alfa var ikke tilladt i SIMPLIFY-1 (se afsnit 3.3.5).	■ ■



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der vil være 160 prævalente patienter, som allerede er i behandling og vil være kandidater, hvis momelotinib anbefales. Derudover diagnosticeres der hvert år 40 nye patienter. Tilkomsten af nye patienter svarer til den andel, der ophører med behandling, så prævalensen er stabil. Ansøger estimerer, at markedsoptaget initialt vil være lavt, så 16 patienter vil modtage momelotinib i år 1. Herefter forventes dette at stige til 170 patienter i år 5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet tager kun højde for JAK-erfarne patienter, dvs. patienter, der er i nuværende behandling med JAK-hæmmer, men som ønsker at skifte behandling grundet uønskede hændelser (se afsnit 1.4). Medicinerådet estimerer, at denne population udgør ca. 30 patienter, og at alle patienterne vil have moderat til svær anæmi. Medicinerådet forventer, at der vil komme 6 nye patienter om året, hvilket svarer til antallet af patienter, der årligt vil ophøre med behandling. Ved anbefaling af momelotinib forventer Medicinerådet 100 % markedsoptag i denne population, da populationen er defineret som patienter, der ønsker at skifte behandling grundet uønskede hændelser.

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- 30 prævalente patienter
- 6 incidente (nye) patienter om året, hvilket svarer til det årlige behandlingsophør.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af momelotinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i tabellen nedenfor.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 1,6 mio. DKK i år 5.

Table 22. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Effekten og sikkerheden af momelotinib er sammenlignet med ruxolitinib for JAK-naive patienter med moderat til svær anæmi ved en direkte sammenligning pba. data fra en post-hoc-defineret subgruppe fra et randomiseret dobbeltblindet fase III-studie (SIMPLIFY-1). Studiet indeholdt hhv. 86 og 94 patienter behandlet med momelotinib og ruxolitinib, der havde moderat til svær anæmi ved studiestart. Studiet var designet til at vise ikke-inferioritet af momelotinib over for ruxolitinib ift. andelen af patienter, der opnår miltrespons (reduktion af miltstørrelsen på minimum 35 %) og symptomrespons (reduktion af total symptom score målt ved MPN-SAF på minimum 50 %). Studiet viste sammenlignelige rater for miltrespons, men andelen, der opnåede respons ud fra symptomscoren, var lavere ved momelotinib (ca. 25 % over for 36 %). Medicinrådet vurderer, at symptomreduktion har væsentlig betydning for patienter med myelofibrose, og behandling af JAK-naive patienter med momelotinib må antages at medføre, at færre patienter oplever en væsentlig reduktion af deres sygdomssymptomer, end hvis de starter i behandling med ruxolitinib eller fedratinib. Dette taler imod, at lægemidlerne er lige effektive til patientpopulationen.

Sikkerhedsprofilerne for momelotinib og ruxolitinib var umiddelbart sammenlignelige set ift. andelen, der oplever alvorlige uønskede hændelser og hændelser af grad 3-4. Patienter behandlet med momelotinib har mindre tendens til at opleve hæmatologiske bivirkninger, hovedsageligt trombocytopeni og anæmi, og har generelt et lavere behov for blodtransfusioner. Det er dog usikkert, om data for anæmi og blodtransfusioner er repræsentative for dansk klinisk praksis, da behandling med erytropoietiske vækstfaktorer ikke var tilladt i studiet. På trods af dette fremhæver Medicinrådet, at momelotinib kan være et relevant alternativ for den delpopulation af patienter, der ikke oplever svære sygdomssymptomer, men som har behov for hyppige blodtransfusioner. Der var en højere andel af patienter behandlet med momelotinib, der ophørte med behandlingen grundet uønskede hændelser. Dette kunne indikere, at bivirkningerne ved momelotinib kan være sværere at behandle eller afhjælpe ved dosisreduktion end bivirkningerne ved ruxolitinib.

I dansk klinisk praksis er det meget sjældent, at patienter, der initialt opnår en klinisk gavnlig effekt af JAK-hæmmer, ophører med behandlingen igen, og der er ingen kliniske data, der dokumenterer, at patienter, der ophører med behandling med den ene JAK-hæmmer grundet manglende klinisk effekt, vil kunne opnå klinisk effekt af behandling med en anden JAK-hæmmer. Derfor definerer Medicinrådet JAK-erfarne patienter som patienter, der er eller har været i behandling med en JAK-hæmmer og har opnået en klinisk gavnlig effekt, men som ønsker at ophøre med behandlingen grundet intolerable bivirkninger. Effekten og sikkerheden ved momelotinib over for '*best available treatment*' (BAT) i en lignende population er undersøgt i et randomiseret ublindt fase III-studie (SIMPLIFY-2). BAT bestod for 88 % af patienterne af ruxolitinib, som oftest i en reduceret dosis, og denne er derfor relativt repræsentativ for behandlingen af JAK-erfarne patienter i dansk klinisk praksis. I SIMPLIFY-2 opnåede flere patienter respons ud



fra symptomreduktion ved behandling med momelotinib end ved behandling med BAT (32 % over for 3 %), mens der ikke var en relevant forskel på raten for miltrespons. Dette sandsynliggør, at patienter, der opnår en effekt af JAK-hæmmer, men efterfølgende oplever toksicitet, vil kunne opnå en bedre symptomlindring ved at skifte til behandling med momelotinib i stedet for at forblive i behandling med ruxolitinib i en reduceret dosis, og momelotinib kan derfor være et relevant alternativ til disse patienter. Medicinrådet bemærker dog, at studiet var ublindat, hvilket medfører en stor risiko for bias til gavn for momelotinib, særligt i vurderingen af symptomscore, som er et patientrapporteret effektmål.

I den sundhedsøkonomiske analyse tages udelukkende udgangspunkt i JAK-erfarne patienter, og det antages, at den kliniske effekt af momelotinib og fortsat ruxolitinib er ens. Derfor er analysen udført som en omkostningsanalyse, hvor det hovedsageligt er lægemiddelomkostninger, omkostninger til behandling af anæmi og blodtransfusioner, der har betydning for analysens resultat. Analysen viser, at behandling af JAK-erfarne patienter med momelotinib medfører inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med ruxolitinib. De væsentligste faktorer for analysens resultat er omkostningerne til momelotinib og ruxolitinib samt omkostningerne relateret til blodtransfusioner. Transfusionsraterne, som omkostningerne er relateret til, er dog sandsynligvis overestimerede, da de er beregnet pba. transfusionsraterne i SIMPLIFY-1, hvor patienterne ikke måtte modtage erythropoietiske vækstfaktorer, og hvor alle patienter var JAK-naive (se afsnit 2.5 og 2.6). Medicinrådet kan dog ikke vurdere, hvor meget transfusionsraterne er overestimerede, eller om omkostningerne for momelotinib og komparatorerne påvirkes ligeværdigt. Derfor kan Medicinrådet ikke justere for usikkerheden. Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor transfusionsraterne i begge arme sættes til 0 for at belyse betydningen, men kan ikke vurdere, om dette scenarie er mere sandsynligt end ansøgers estimerer. I denne følsomhedsanalyse stiger de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK.



6. Referencer

1. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: genetic characteristics and the emerging therapeutic landscape. *Cancer Res* [internet]. 2021; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34911786>
2. DSKMS. Primær Myelofibrose (PMF): Vejledning for diagnostik, monitorering og behandling. 2013;1–23.
3. Nordic MPN Study Group. Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://nmpn.org/index.php/guidelines/17-nmpn-care-program-2017/file>
4. Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M. A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Rev* [internet]. 2021;45(April 2020):100691. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100691>
5. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680–92.
6. Passamonti F, Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian J-J, Vannucchi AM, Verstovsek S. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;180:103862.
7. Brochmann N, Flachs EM, Christensen AI, Bak M, Andersen CL, Juel K, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Nationwide Population-Based Survey in Denmark. *Cancers (Basel)* [internet]. 2020;12(12):1–17. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33260633>
8. Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Syg-domme. Dansk Database for Kroniske Myelo- proliferative Neoplasier, Årsrapport 2020. 2021.
9. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* [internet]. 2011;29(4):392–7. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149668>
10. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* [internet]. 2019;36:70–87. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31101526>
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Omijara. 2023.



12. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol* [internet]. 2017;10(1):156. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28962635>
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. fedratinib til behandling af myelofibrose . 2022.
14. Mesa RA, Kiladjan J-J, Catalano J V, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve/Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol* [internet]. 2017;35:3844–50. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
15. Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2022;36(9):2261–8.
16. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V, Lavie D, Dubruille V, Cambier N, et al. Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Blood Adv*. 2023;7(14):3582–91.
17. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(2):e73–81.
18. European Medicines Agency (EMA). Jakavi - Summary of Product Characteristics. 2021.
19. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol*. 2020;189(5):888–903.
20. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4098–103.
21. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395–8.
22. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A



- Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [internet]. 2018;4(5):652–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522138>
23. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* [internet]. 2012;366(9):787–98. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375970>
 24. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):799–807.
 25. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):643–51.
 26. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian J-J, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* [internet]. 2015;100(9):1139–45. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069290>
 27. Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for brug af Erythropoietin Stimulerende Lægemidler (ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser karakteriseret ved knoglemarvsvigt. 2015.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. kroniske myeloproliferative sygdomme (inkl. kronisk myeloid leukæmi)

Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland

Medlemmer	Udpeget af
Gitte Thomsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Andreja Dimitrijevic <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lene Udby <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Bo Kok Mortensen (næstformand) <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Gine Cecilie Stobberup <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Andreas Brønden <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annette Johansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. april 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Studiebeskrivelser af COMFORT-I og COMFORT-II

9.1.1 COMFORT-I

COMFORT-I var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor patienterne blev randomiseret 1:1 til ruxolitinib eller placebo. Patienterne i aktiv behandling modtog enten 15 eller 20 mg ruxolitinib to gange dagligt afhængigt af deres blodpladetal ved studiestart. Studiet inkluderede patienter med MF (både primær eller post ET/PV-MF), som var i intermediær-2 eller høj risiko og havde forstørret milt. Patienterne måtte gerne have modtaget tidligere sygdomsspecifik behandling for MF, men måtte ikke have modtaget andre JAK-hæmmere. Patienterne i placeboarmen kunne krydse over til aktiv behandling enten ved progressiv sygdom eller efter 6 behandlingscykler (svarende til 24 uger).

De primære og sekundære effektmål i COMFORT-I var sammenlignelige med effektmålene i JAKARTA. Den væsentligste forskel var, at det primære effektmål var miltrespons efter 24 uger, uden efterfølgende bekræftelse af respons fire uger senere. Analysen af det primære effektmål blev foretaget efter 32 ugers opfølgningstid. Studiet fortsatte for at rapportere langtidsdata for OS, hvor det seneste data cut-off var efter 5 års opfølgning.

9.1.2 COMFORT-II

COMFORT-II var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor patienterne blev randomiseret 2:1 til ruxolitinib eller '*best available treatment*', defineret som investigators valg mellem enhver indiceret behandling eller ingen behandling. Af patienterne randomiseret til '*best available treatment*' modtog 33 % ingen medicinsk behandling, 51 % modtog cytoreduktiv behandling (mest hyppigt hydroxyurea), og 16 % modtog glukokortikoider. Studiets inklusionskriterier var sammenlignelige med kriterierne i JAKARTA og COMFORT-I, bortset fra at patienterne ikke måtte være kandidater til stamcelletransplantation. Patienterne blev behandlet i op til 48 uger, og det primære endepunkt var miltrespons som i COMFORT-I, men bedømt efter 48 ugers behandling. Ligesom i COMFORT-I fortsatte studiet for at rapportere langtidsdata for OS, hvor det seneste data cut-off var efter 5 års opfølgning.



9.2 Baselinekarakteristika for patienter i JAKARTA, COMFORT-I og COMFORT-II

Table 23. Oversigt over baselinekarakteristika for patienterne (JAK-naive) i studierne af ruxolitinib [13]

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	'BAT'
Patientantal	155	154	146	73
Alder, median (min., maks.)	66 år (43, 91)	70 år (40, 86)	67 år (35, 83)	66 år (35, 85)
Køn, mand	51,0 %	57,1 %	56,8 %	57,5 %
Etnicitet				
Kaukasisk	89 %	90 %	81 %	91,8 %
Asiatisk	3 %	3 %	IR	IR
Afrikansk	4 %	4 %	IR	IR
Anden	4 %	3 %	IR	IR
Ukendt	0 %	0 %	19 %	6,8 %
MF-subtype				
PMF	45,2 %	54,5 %	52,7 %	53,4 %
Post-PV MF	32,3 %	30,5 %	32,9 %	27,4 %
Post-ET MF	22,6 %	14,3 %	14,4 %	19,2 %
Risikostatus				
Intermediær-2	41,3 %	35,1 %	50,7 %	50,7 %
Høj	58,1 %	64,3 %	49,3 %	49,3 %
JAK2-mutation				
Vildtype	25,8 %	17,5 %	24,0 %	27,4 %
Mutant	72,9 %	79,9 %	75,3 %	67,1 %
Ukendt	1,3 %	2,6 %	0,7 %	5,5 %
ECOG performance score				
0	31,1 %	25,5 %	39,7 %	35,6 %
1	57,6 %	55,0 %	52,7 %	50,7 %
2	9,3 %	16,8 %	6,8 %	12,3 %
3	2,0 %	2,7 %	0,7 %	1,4 %



	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	'BAT'
Ukendt	2,6 %	3,2 %	0 %	0 %
Median milt-volumen, (min., maks.)	2.597,7 ml (478,1, 7.461,8)	2.566,3 ml (521, 8.880,7)	2.407,6 ml (451,3, 7.765,6)	2.317,9 ml (728,5, 7.701,1)
Andel med 'Palpable spleen' længde > 10 cm	79,4 %	81,8 %	67,8 %	75,3 %
Blodpladetal $\times 10^6$ /ml, median (min., maks.)	262 (81, 984)	238 (100, 887)	244 (IR)	228 (IR)
Total symptom score, middel (standardafvigelse)	18,2 (IR)	16,9 (IR)	IR	IR
Hæmoglobinniveau, median (min., maks.)	10,5 g/dl (66, 170)	10,5 g/dl (35, 173)	Median ikke angivet, men 45 % havde < 10 g/dl	Median ikke angivet, men 52 % havde < 10 g/dl
Tidligere behandlet med hydroxyurea	67,1 %	56,5 %	75,3 %	68,5 %

BAT = 'best available treatment', IR = ikke rapporteret.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk