

# Medicinrådets anbefaling vedr. fedratinib til behandling af myelofibrose

# Annb



### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 20. april 2022

**Dokumentnummer** 139726

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddelfirma** Bristol Myers Squibb

**Lægemiddel** Fedratinib (Inrebic)

**Indikation** Symptomgivende myelofibrose

**ATC-nummer** L01XE57

### Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 5. marts 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 10. december 2021

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 13. januar 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 20. januar 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. marts 2022

Rådets anbefaling 20. april 2022

Sagsbehandlingstid 129 dage

Fagudvalg Kroniske myeloproliferative sygdomme



## Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** fedratinib til behandling af patienter med kræftsygdommen symptomgivende myelofibrose, der ikke tidligere er behandlet med en anden JAK-hæmmer.

Medicinrådet vurderer, at effekten af fedratinib er sammenlignelig med effekten af ruxolitinib, som er den behandling, patienterne får i dag. Begge lægemidler er JAK-hæmmere og medfører, at patienternes forstørrede milt skrumper, og at patienternes symptomer, såsom nattesved, feber og smerter under ribbenene, afhjælpes. Sikkerheden ved lægemidlerne er samlet set sammenlignelig, selvom lægemidlerne kan medføre forskellige bivirkningstyper.

Derfor vurderer Medicinrådet, at fedratinib og ruxolitinib samlet set er ligeværdige behandlinger, og Medicinrådet anbefaler, at regionerne anvender det billigste alternativ som førstevalg.

Medicinrådet anbefaler ikke behandling med fedratinib til patienter med manglende effekt af ruxolitinib, fordi der ikke er dokumentation for behandlingens effekt hos disse patienter. Patienter kan dog skifte behandling, hvis patienten har effekt af behandlingen, men oplever uacceptable bivirkninger, der kan forventes afhjulpet ved et skift.

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 21. april 2022



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge fedratinib til behandling af patienter med kræftsygdommen myelofibrose. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

## 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. I blodet ses ofte mangel på røde blodlegemer og ophobning af hvide blodlegemer og blodplader, og i sygdommens sene stadie ses ofte fald i alle blodcelletallene. Sygdommen kan opstå uden forudgående erkendt sygdom (primær myelofibrose) eller som følge af polycytæmia vera eller essentiel trombocytose (post-PV/ET-myelofibrose). 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 anæmi (blodmangel). I Danmark diagnosticeres ca. 60 patienter årligt med myelofibrose. Sygdommen kan opstå hos voksne i alle aldre, men rammer hyppigst midaldrende og ældre. Medianalderen ved debut er ca. 70 år i Danmark. Der er en overdødelighed hos patienterne – mest på grund af almen svækkelse og knoglemarvens dårlige funktion, men også på grund af en øget risiko for leukæmi og andre kræftformer. Den samlede medianoverlevelse er ca. 5,5 år fra diagnosetidspunktet med 1 og 5 års overlevelsesserater på hhv. ca. 85 % og 55 %.

## Fedratinib

Fedratinib (Inrebic) er godkendt til behandling af myelofibrose med sygdomsrelateret splenomegali (forstørret milt) eller sygdomsrelaterede symptomer. Øget aktivitet af enzymet *Janus associated kinase* (JAK)-2 er en vigtig del af sygdomsudviklingen ved myelofibrose, og fedratinib er en specifik hæmmer af JAK-2. Fedratinib er indiceret både til patienter, der tidligere er behandlet med lægemidlet ruxolitinib, som også er en JAK-hæmmer, og til patienter, der ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer. Fedratinib findes som kapsler af 100 mg, og standarddoseringen er 400 mg én gang dagligt med mulighed for dosisjustering til 300 eller 200 mg dagligt.

## Nuværende behandling i Danmark

Ved behandling af myelofibrose skelnes der ikke mellem primær myelofibrose og post-PV/ET-myelofibrose. 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 intermedier eller højrisikogruppe kan behandles med stamcelle-transplantation, der potentielt kan kurere sygdommen. For patienter, der ikke kan behandles med stamcelle-transplantation, 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 ruxolitinib. Patienter, der i første omgang behandles med hydroxyurea eller pegyleret interferon-alfa, vil ofte senere blive behandlet med ruxolitinib, når deres symptomer udvikles yderligere, ofte pga. forstørret milt. Fedratinib er et direkte alternativ til ruxolitinib med sammenlignelig virkningsmekanisme.

### Effekt og sikkerhed

Ansøger har valgt ikke at søge om anbefaling til hele den godkendte indikation, men søger alene anbefaling til den patientpopulation, der ikke tidligere er blevet behandlet med en JAK-hæmmer (ruxolitinib). Fedratinib er i denne patientpopulation undersøgt i ét kontrolleret randomiseret klinisk studie (JAKARTA) med placebo som komparator. Ruxolitinib, som er den relevante komparator i dansk klinisk praksis, er undersøgt i to randomiserede kliniske studier (COMFORT-I og COMFORT-II) med hhv. placebo og *'best available treatment'* (BAT) som komparator. Vurderingen er baseret på en indirekte sammenligning mellem fedratinib og ruxolitinib baseret på disse tre studier. Lægemidlerne sammenlignes ud fra tre mål for effekten: 1) andelen af patienter, der oplever en reduktion på minimum 50 % i *'total symptom score'*, 2) effekten på patienternes samlede overlevelse og 3) andelen af patienter, der opnår minimum 35 % reduktion af miltvolumen. Desuden sammenlignes lægemidernes sikkerhedsprofil. Effekten på patienternes samlede overlevelse og lægemidernes sikkerhed sammenlignes deskriptivt, mens de øvrige effektmål sammenlignes deskriptivt samt ved komparatorjusteret sammenligning (Bucher's metode), ved en *'matched adjusted indirect comparison'* (MAIC) og ved en samlet netværksmetaanalyse af alle tre studier.

I JAKARTA-studiet oplevede 40,4 % en reduktion på minimum 50 % i *'total symptom score'* ved behandling med fedratinib overfor 8,6 % ved placebo. I COMFORT-I var de tilsvarende rater 45,9 % overfor 5,3 %, mens effektmålet ikke indgik i COMFORT-II. Den indirekte sammenligning ved Bucher's metode viste

[REDACTED].

Overlevedesdata fra JAKARTA-studiet er svære at konkludere noget fra, da studiet har for kort opfølgningstid til, at der kan måles signifikante forskelle mellem fedratinib og placebo. Ruxolitinib har derimod vist en signifikant effekt på patienternes overlevelse. En samlet analyse af COMFORT-I og -II efter 5 års opfølgning viste, at median overlevelsen ved ruxolitinibbehandling var 5,3 år overfor 3,8 år ved placebo (HR = 0,7 [0,54; 0,91]).

For effektmålet reduktion i miltstørrelsen oplevede 46,9 % af patienterne behandlet med fedratinib den påkrævede reduktion efter 24 ugers behandling, overfor 1 % af patienterne i placebogruppen. I COMFORT-studierne var de tilsvarende responsrater 41,9 % overfor 0,7 % og 32,1 % overfor 0,7 % i hhv. COMFORT-I og -II. Netværksmetaanalysen viser en sammenlignelig effekt af interventionen og komparatoren ift. effektmålet, hvor forskellen (fedratinib-ruxolitinib) var 9,4 %-point [-2,2; 20,9 %-point] eller 12,3 %-point [0,6; 24 %-point] afhængig af, om der blev foretaget en justering for andelen af patienter med JAK2-mutation eller ej.

Sikkerhedsprofilerne for fedratinib og ruxolitinib er overordnet set sammenlignelige, hvis man fokuserer på uønskede hændelser af grad 3-4. De hyppigste uønskede hændelser af



grad 3-4 forekommer ved begge lægemidler og er sandsynligvis klasseeffekter ved JAK-hæmmere. Ligeledes er andelen af patienter, der ophører behandling med lægemidlet pga. uønskede hændelser, sammenlignelig. Sikkerhedsprofilerne er dog ikke fuldstændig ens, og fedratinib adskiller sig fra ruxolitinib ved en højere forekomst af diarré, kvalme og opkast, samt en usikkerhed ift. om fedratinib i sjældne tilfælde kan medføre Wernickes encefalopati eller lignende neurologisk sygdom. På den anden side medfører fedratinib muligvis færre tilfælde af grad 3-4 trombocytopeni.

### Omkostningseffektivitet

Virksomheden har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner fedratinib og ruxolitinib for patienter med myelofibrose.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for analysen. De antagelser, som Medicinerådet har lagt til grund for vurderingen, er de samme som i hovedanalysen fra virksomheden, bortset fra at Medicinerådet inkorporerer, at patienter i behandling med fedratinib jævnligt får testet tiaminniveau i tillæg til det ordinerede kostsupplement af B-vitamin. Yderligere antager Medicinerådet, at det kvalmestillende lægemiddel ondansetron anvendes forebyggende for en andel af patienter i behandling med fedratinib, og at omkring 25 % af patienterne, der starter i behandling med fedratinib, vil skifte over til ruxolitinib som følge af bivirkninger.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1.

**Tabel 1. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse ved sammenligning med ruxolitinib diskonterede tal**

	Fedratinib	Ruxolitinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	68.195	55.253	12.942
Efterfølgende behandling*	██████████	██████████	██████████
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

\* Medicinerådet estimerer, at ca. 25 % af patienterne, der starter behandling med fedratinib vil skifte til behandling med ruxolitinib for at undgå specifikke bivirkninger, hvorved omkostningen til efterfølgende behandling afspejler den andel, der behandles med ruxolitinib. Lægemiddelomkostningerne for fedratinib er tilsvarende nedskrevet for de 25 % af patienterne, der stopper med fedratinib.

### Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af fedratinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 12 mio. DKK i år 5. Dette er baseret på en forventning om, at ca. 200 patienter vil være i behandling med fedratinib eller ruxolitinib, hvoraf 75 % af dem vil behandles med fedratinib, såfremt dette er det mest omkostningseffektive alternativ.



# Indholdsfortegnelse

<b>Anbefaling</b> .....	<b>2</b>
<b>Opsummering</b> .....	<b>3</b>
<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Baggrund</b> .....	<b>9</b>
1.1 Om vurderingen .....	9
1.2 Myelofibrose .....	9
1.3 Fedratinib .....	10
1.4 Nuværende behandling .....	10
<b>2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed</b> .....	<b>12</b>
2.1 Litteratursøgning .....	12
2.2 Kliniske studier .....	12
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator .....	20
2.4 Population .....	21
2.5 Intervention .....	22
2.6 Komparator .....	22
2.7 Sammenligning af effekt .....	23
2.8 Sammenligning af sikkerhed .....	30
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	34
<b>3. Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>34</b>
3.1 Analyseperspektiv .....	34
3.2 Metode, model og antagelser .....	35
3.3 Omkostninger .....	37
3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	41
3.5 Resultater .....	42
<b>4. Budgetkonsekvenser</b> .....	<b>43</b>
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel .....	43
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	44
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>44</b>
<b>6. Referencer</b> .....	<b>46</b>
<b>7. Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>50</b>
<b>8. Versionslog</b> .....	<b>51</b>



### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 50.





# Begreber og forkortelser

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>
HR:	<i>Hazard ratio</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>
MAIC:	<i>Matched adjusted indirect comparison</i>
MF:	Myelofibrose
MF-SAF	<i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
PP:	<i>Per Protocol</i>
PV:	Polycytæmia Vera
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TSS:	<i>Total symptom score</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser ved at bruge fedratinib til behandling af patienter med symptomgivende myelofibrose. Bristol Myers Squibb fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 8. februar 2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Bristol Myers Squibb. Ansøger har valgt kun at søge Medicinrådet til den del af indikationen, der omhandler patienter, der ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer. Den samlede indikation hos det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) dækker også patienter, der tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer, hvilket er baseret på resultater fra et mindre ukontrolleret studie (JAKARTA2). Ansøger har oplyst, at der er et igangværende randomiseret, kontrolleret klinisk studie af fedratinibs sikkerhed og effekt i patienter, der tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer (FREEDOM2, NCT03952039), og at de ønsker at afvente data fra dette, før fedratinib vurderes til denne population. Medicinrådet er enig i, at fedratinib på det forelæggende datagrundlag kun kan vurderes til den delpopulation af patienterne, der ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer.

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 afhængig af sygdomsudviklingen. I stadiet med udtalt fibrose oplever mange patienter en forstørret milt og lever, som medfører tryksymptomer i maven. 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], og de har ofte anæmi ved diagnostidspunktet [5]. Symptomerne påvirker patienternes livskvalitet negativt [6].

I Danmark diagnosticeres ca. 60 patienter årligt med myelofibrose. Af disse er ca. 40-45 patienter i intermediær-2 eller højrisiko (se afsnit 1.4, Tabel 1-1), hvor behandling med JAK-hæmmere overvejes. 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 [7]. Medianoverlevelsen er meget varierende afhængig 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 omkring 1,3 år [8]. Dødeligheden ved MF er hovedsageligt forårsaget af transformation til akut myeloid leukæmi (5-10 % risiko i sygdomsforløbet [9]), infektioner, knoglemarvssvigt, væsentlig forringelse af den almene tilstand eller udviklingen af nye karcinomer (ca. dobbelt så stor risiko som den almene befolkning).

### 1.3 Fedratinib

Fedratinib (Inrebic) er en specifik hæmmer af JAK2, som er indiceret til behandling af myelofibrose med sygdomsrelateret splenomegali (forstørret milt) eller sygdomsrelaterede symptomer (konstitutionelle symptomer). Fedratinib er indiceret både til patienter, der tidligere er behandlet med det lignende lægemiddel, ruxolitinib, og til patienter, der ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer. Fedratinib har status som *orphan drug* hos EMA. Fedratinib findes som kapsler á 100 mg, og standarddoseringen er 400 mg én gang daglig [10]. Dosis kan ved forekomst af bivirkninger reduceres til 300 eller 200 mg, mens behandlingen seponeres, hvis patienten ikke kan tåle 200 mg dagligt. Patientens blodcelletal, vitamin B1-niveau (tiamin), levertal, lipaseaktivitet, kreatinin og karbamid skal monitoreres under behandling med fedratinib, og patienter med blodpladetal <  $50 \cdot 10^6$  blodplader/ml bør ikke behandles med fedratinib [10].

### 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 2: Oversigt over risikofaktorer og overordnede risikogrupper ved brug af *International Prognostic Scoring System (IPSS)* eller *Dynamic IPSS (DIPSS)***

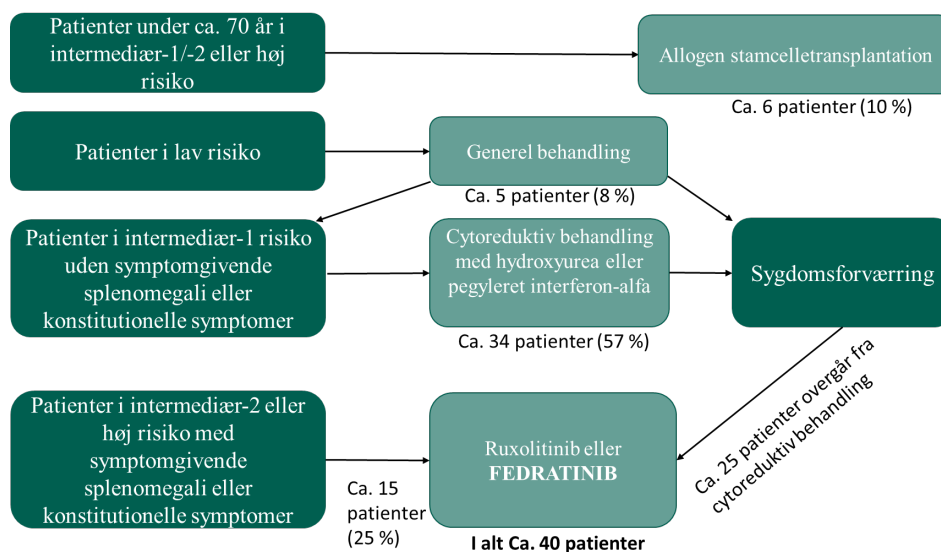
Risikogruppe	Antal IPSS-faktorer	Antal DIPSS-faktorer
Lav-risiko	0	0
Intermediær risiko-1	1	1-2
Intermediær risiko-2	2	3-4
Høj risiko	3	> 4

Risikofaktorerne er: Alder > 65 år (1 point), konstitutionelle symptomer (1 point) \*, hæmoglobin < 6,2 mol/l (1 point i IPSS/ 2 point i DIPSS), leukocyttal  $\geq 25 \cdot 10^9$  celler /l (1 point) og blastprocent  $\geq 1$  (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, eksempelvis 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-hæmmeren ruxolitinib, eventuelt i kombination med cytoreduktiv behandling. Ruxolitinib findes som tabletter á 5, 10, 15 eller 20 mg og doseres alt efter patientens blodpladetal som 5, 10, 15 eller 20 mg to gange dagligt [11]. En del af patienterne behandles også med vækstfaktorer (typisk erythropoietin) eller blodtransfusioner ved tendens til anæmi.

Patienter, der startes i behandling med hydroxyurea eller pegyleret interferon-alfa, vil ofte overgå til behandling med ruxolitinib ved sygdomsforværring. Fedratinib er et direkte alternativ til ruxolitinib. Den samlede behandlingsalgoritme, og hvorledes fedratinib muligvis kan indplaceres i denne, er vist i figuren nedenfor.



Figur 1: Oversigt over behandlingsalgoritmen ved myelofibrose, og hvorledes fedratinib kan indplaceres som et alternativ til ruxolitinib for patienter, der ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer. Behandlingsalgoritmen indeholder ikke mulige behandlinger ved sygdomsførværing efter behandling med en JAK-hæmmer.

## 2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at belyse sikkerhed og effekt af fedratinib overfor ruxolitinib til patienter, der ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer. Der findes ingen direkte sammenlignende kliniske studier mellem fedratinib og ruxolitinib. Ansøger har identificeret ét klinisk studie, hvor fedratinib sammenlignes med placebo i den relevante patientpopulation, samt to kliniske studier, hvor ruxolitinib sammenlignes med placebo eller 'best available treatment' i en sammenlignelig population. Disse studier danner grundlaget for en indirekte sammenligning mellem fedratinib og ruxolitinib forankret i en fælles komparatorarm.

### 2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studier som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:



**Tabel 3: Oversigt over studier af effekt og sikkerhed for fedratinib og ruxolitinib**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
JAKARTA [NCT01437787]	<p>Patienter med primær MF eller post PV/ET-MF i intermediær-2 eller højrisikogruppen med forstørret milt.</p> <p>Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget behandling med en JAK-hæmmer, men anden sygdomsspecifik behandling var tilladt.</p> <p>Patienterne havde minimum 50 · 10<sup>6</sup> blodplader/ml.</p> <p>Patienter i ECOG performance score ≥ 3 var ekskluderet.</p>	<p>Fedratinib, 400 mg dagligt (96 patienter)</p> <p>Fedratinib, 500 mg dagligt (97 patienter)</p>	Placebo (96 patienter)	Andel af patienter, der oplevede en reduktion ≥ 35 % af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling, og hvor reduktionen blev bekræftet 4 uger senere.	<p>Andel af patienter, der oplevede en reduktion ≥ 35 % af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling, uden efterfølgende bekræftelse.</p> <p>Symptomreduktion defineret som andelen af patienter, der oplevede en reduktion ≥ 50 % i total symptom score målt med MF-SAF ved 24 ugers behandling ift. baseline.</p> <p>Total symptom score defineret som den gennemsnitlige daglige score beregnet ud fra de 6 domæner i MF-SAF.</p> <p>Livskvalitet ved EQ-5D.</p>	<p>Harrison et al. 2021 [12]</p> <p>Mesa et al. 2021 [13]</p> <p>Pardanani et al. 2015 [14]</p> <p>Pardanani et al. 2020 [15]</p> <p>EPAR [16]</p> <p>'Data on file'</p>	Nej. Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor der antages klinisk ligeværd mellem fedratinib og ruxolitinib.



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
					Miltrespons på $\geq 25\%$ af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling.  Varighed af respons ud fra miltstørrelsen.  Samlet overlevelse.  Progressionsfri overlevelse.  Sikkerhed.		
COMFORT-I [NCT00952289]	Populationen var sammenlignelig med JAKARTA, bortset fra at patienterne var resistente eller refraktære overfor anden sygdomsspecifik behandling, patienter med ECOG performance score 3 blev inkluderet, og patienter havde minimum $100 \cdot 10^6$ blodplader/ml.	Ruxolitinib, 15 eller 20 mg to gange dagligt afhængig af blodpladetallet ved baseline (155 patienter).	Placebo (154 patienter).	Andel af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 35\%$ af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling.	Varighed af respons ud fra miltstørrelsen.  Symptomreduktion defineret, som andelen af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 50\%$ i total symptom score målt med MF-SAF ved 24 ugers behandling ift. baseline.  Total symptom score defineret som den gennemsnitlige daglige	Verstovsek et al. 2012 [17]	Nej (se ovenfor)



Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
					score beregnet ud fra de 6 domæner i MPN-SAF.  Samlet overlevelse.		
COMFORT-II [NCT009345 44]	Populationen var sammenlignelig med JAKARTA, bortset fra at patienterne ikke måtte være kandidater til stamcelletransplantation, patienter med ECOG performance score 3 blev inkluderet, og patienter havde minimum 100 · 10 <sup>6</sup> blodplader/ml.	Ruxolitinib, 15 eller 20 mg to gange dagligt afhængig af blodpladetetal ved baseline (146 patienter).	'Best available treatment', defineret som investigators valg mellem enhver indiceret behandling eller ingen behandling (73 patienter). Se yderligere beskrivelse i afsnit 2.2.3	Andel af patienter, der oplevede en reduktion $\geq$ 35 % af miltvolumen relativt til baseline efter 48 ugers behandling.	Andel af patienter, der oplevede en reduktion $\geq$ 35 % af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling.  Varighed af respons ud fra miltstørrelsen.  Samlet overlevelse.  Progressionsfri overlevelse.  Leukæmifri overlevelse.  Livskvalitet ved EORTC QLQ-C30.	Harrison et al. 2012 [18]	Nej (se ovenfor)





Foruden de angivne studier har ansøger indsendt data fra JAKARTA2 (NCT01523171), som er et ukontrolleret fase II-studie, hvor effekten af fedratinib undersøges i patienter, der tidligere er behandlet med ruxolitinib [19]. Ansøger har indsendt data fra studiet udelukkende som supplerende evidens for fedratinibs effekt og sikkerhed, da ansøger ikke ønsker fedratinib vurderet til denne patientgruppe på det nuværende datagrundlag. Dette skyldes, at der er et igangværende randomiseret fase III-studie (FREEDOM2, NCT03952039), som undersøger effekten af fedratinib i denne population, og ansøger ønsker at afvente evidens fra dette studie. Medicinrådet finder ikke data fra JAKARTA2 relevante i den aktuelle vurdering, da ansøger kun ønsker, at fedratinib vurderes til patienter, der ikke tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer.

Medicinrådet har suppleret vurderingen med artikler, der rapporterer samlet overlevelse fra COMFORT-I [20] og COMFORT-II [21] efter hhv. 5 og 3 års opfølgning, samt en samlet analyse af COMFORT-I og COMFORT-II efter 5 års opfølgning [22] til at vurdere effekten af ruxolitinib på den samlede overlevelse. Disse artikler var ikke inkluderet i ansøgningen, da ansøger ikke har foretaget en sammenligning af overlevelsedata for fedratinib og ruxolitinib.

### 2.2.1 JAKARTA

JAKARTA var et fase III, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, 3-armet studie, hvor patienterne blev randomiseret 1:1:1 til enten placebo, 400 mg fedratinib dagligt eller 500 mg fedratinib dagligt. 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 (randomiseret 1:1 mellem 400 og 500 mg fedratinib) enten ved progressiv sygdom eller efter 6 behandlingscykler (svarende til 24 uger). Populationen i JAKARTA og dens sammenlignelighed med de forventede patienter i dansk klinisk praksis beskrives sammen med populationerne i COMFORT-I og -II i afsnit 2.2.4.

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, og hvor reduktionen blev bekræftet 4 uger senere. Et vigtigt sekundært effektmål var respons ud fra symptombyrden, defineret som andelen af patienter, der oplevede en reduktion  $\geq 50\%$  i 'total symptom score' målt med MF-SAF ved 24 ugers behandling ift. baseline (se afsnit 2.7.3 for yderligere beskrivelse af effektmålet). Desuden indgik bl.a. respons ud fra miltstørrelsen uden efterfølgende bekræftelse, varighed af miltrespons, samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og sikkerhed som sekundære effektmål.

JAKARTA var planlagt til at vare 55 måneder for at sikre tilstrækkelig opfølgning til at detektere eventuelle forskelle i samlet overlevelse. Studiet blev stoppet før tid af det amerikanske 'Food and Drug Agency' (FDA), da nogle få patienter behandlet med fedratinib udviklede symptomer på Wernickes encefalopati (Omtales nærmere i afsnit 2.8). Alle patienter i både fedratinib- og placebobehandling blev stoppet ved en median behandlingstid på 14 måneder (400 mg fedratinib), og der findes derfor ikke



opfølgingsdata over længere tid. Ca. 63 % af patienterne i fedratinibarmen blev stoppet pga. studiets tidlige ophør.

### 2.2.2 COMFORT-I

COMFORT-I var et fase III, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet 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). Populationen i COMFORT-I og dens sammenlignelighed med de forventede patienter i dansk klinisk praksis beskrives sammen med populationerne i COMFORT-II og JAKARTA i afsnit 2.2.4.

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.

### 2.2.3 COMFORT-II

COMFORT-II var et fase III-, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet 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.

### 2.2.4 Samlede baselinekarakteristika fra de inkluderede studier

Baselinekarakteristika for populationerne i JAKARTA, COMFORT-I og COMFORT-II er samlet i tabellen nedenfor.



**Tabel 4: Oversigt over baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier af fedratinib og ruxolitinib**

	JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II	
	Fedratinib - 400 mg	Placebo	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	'BAT'
Patientantal	96	96	155	154	146	73
Alder, median (min, max)	63 år (39, 86)	66 år (27, 85)	66 år (43, 91)	70 år (40, 86)	67 år (35, 83)	66 år (35, 85)
Køn, mand	56,3 %	57,3 %	51,0 %	57,1 %	56,8 %	57,5 %
Etnicitet						
Kaukasisk	90 %	94 %	89 %	90 %	81 %	91,8 %
Asiatisk	8 %	5 %	3 %	3 %	IR	IR
Afrikansk	1 %	1 %	4 %	4 %	IR	IR
Anden	1 %	0 %	4 %	3 %	IR	IR
Ukendt	0 %	0 %	0 %	0 %	19 %	6,8 %
MF subtype						
PMF	64,6 %	60,4 %	45,2 %	54,5 %	52,7 %	53,4 %
Post-PV MF	25,0 %	28,1 %	32,3 %	30,5 %	32,9 %	27,4 %
Post-ET MF	10,4 %	11,5 %	22,6 %	14,3 %	14,4 %	19,2 %
Risikostatus						
Intermediær-2	59,4 %	47,9 %	41,3 %	35,1 %	50,7 %	50,7 %
Høj	40,6 %	52,1 %	58,1 %	64,3 %	49,3 %	49,3 %
JAK2-mutation						
Vildtype	31,3 %	33,3 %	25,8 %	17,5 %	24,0 %	27,4 %
Mutant	64,6 %	61,5 %	72,9 %	79,9 %	75,3 %	67,1 %
Ukendt	4,2 %	5,2 %	1,3 %	2,6 %	0,7 %	5,5 %
ECOG Performance Score						
0	42,7 %	32,3 %	31,1 %	25,5 %	39,7 %	35,6 %
1	49,0 %	58,3 %	57,6 %	55,0 %	52,7 %	50,7 %
2	8,3 %	8,3 %	9,3 %	16,8 %	6,8 %	12,3 %
3	0 %	0 %	2,0 %	2,7 %	0,7 %	1,4 %
Ukendt	0 %	1,0 %	2,6 %	3,2 %	0 %	0 %
Median miltvolumen, (min, max)	2652 ml (316, 6430)	2660 ml (662, 7911)	2597,7 ml (478,1, 7461,8)	2566,3 ml (521, 8880,7)	2407,6 ml (451,3, 7765,6)	2317,9 ml (728,5, 7701,1)
Andel med 'Palpable spleen' længde > 10 cm	70,8 %	74,0 %	79,4 %	81,8 %	67,8 %	75,3 %



	JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II	
	Fedratinib - 400 mg	Placebo	Ruxo- litinib	Placebo	Ruxo- litinib	'BAT'
Blodpladetal × 10 <sup>6</sup> /ml, median (min, max)	220,5 (31,0, 1155,0)	187,0 (51,6, 1075,0)	262 (81, 984)	238 (100, 887)	244 (IR)	228 (IR)
Total symptom score, middel (standardafvigelse)	17,56 (13,53)	14,72 (11,954)	18,2 (IR)	16,9 (IR)	IR	IR
Hæmoglobinniveau, median (min, max)	10,7 g/dl (4,8, 16,8)	10,1 g/dl (4,5, 17,1)	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	71,9 %	56,3 %	67,1 %	56,5 %	75,3 %	68,5 %

IR = ikke rapporteret

Inklusions- og eksklusionskriterierne i studierne havde mindre variationer, der kunne medføre uoverensstemmelser mellem studiepopulationerne (se Tabel 3). Medicinrådet vurderer dog, at populationerne overordnet set er balancerede både mellem interventions- og kontrolarmene i studierne og mellem studierne. Medicinrådet lægger særligt vægt på, at miltstørrelse, blodpladetal, hæmoglobinniveauer og 'total symptom score' ved baseline er sammenlignelige på tværs af studierne. Inklusion af patienter med ECOG performance score på 3 medfører ikke betydende forskelle, da meget få patienter i COMFORT-studierne er i denne kategori, og den eksakte performance score ikke er prædiktiv for effekten af JAK-hæmmere på MF.

Alle patienter i studierne er enten i intermediær-2 eller højrisikogrupperne. Andelen af patienter i højrisikogruppen er lavere i JAKARTA end i COMFORT-I og COMFORT-II. Dette kan dog ikke tages som et direkte mål for, at patienterne er mindre påvirkede af sygdommen i JAKARTA, da der kan være forskellige årsager til at patienten kategoriseres i intermediær-2 eller højrisikogrupperne (se Tabel 2). Patienternes sygdomsbillede kan derfor være forskelligt, selvom de er i samme risikogruppe. Desuden kan skellet mellem de to risikogrupper ofte bero på et forskelligt udfald i én delkomponent i en 4-5 parameter scoring, og kategoriseringen er dermed ikke så skarpt opdelt. Medicinrådet bemærker, at der er mindre forskelle i andelen af patienter, der ikke har en JAK2-mutation mellem studierne, hvor denne andel er højere i JAKARTA end i COMFORT-studierne. Patienter uden JAK2-mutation kan være såkaldt tripelnegative MF-patienter, der har en dårligere prognose end patienter med mutation i JAK2, calreticulin eller MPL. Medicinrådet vurderer, at populationerne stemmer overens med den forventede population i dansk klinisk praksis.



## 2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 5: Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne med myelofibroser i intermediær-2 eller højrisikogruppe, der ikke tidligere er behandlet med JAK-hæmmere, men som tidligere kan have modtaget anden sygdomsspecifik behandling.	Populationen er sammenlignelig med den forventede population i dansk klinisk praksis, når man ikke inkluderer patienter, der tidligere er behandlet med ruxolitinib.	Samme population som i sammenligning af effekt og sikkerhed.
Intervention	Fedratinib, 400 mg én gang dagligt.	Interventionen er doseret på samme måde som forventet i dansk klinisk praksis.	Samme intervention som i sammenligning af effekt og sikkerhed.
Komparator	Ruxolitinib, 15 eller 20 mg to gange dagligt afhængig af blodpladetal ved baseline.	Ruxolitinib doseres efter blodpladetal. I COMFORT-studierne i ansøgningen indgår kun patienter med blodpladetal $> 100 \cdot 10^6$ blodplader/ml. Disse patienter er doseret ligesom ruxolitinib doseres i dansk klinisk praksis. Patienter kan dog også behandles med ruxolitinib i doser af hhv. 5 mg og 10 mg to gange dagligt, hvis deres blodpladetal er hhv. $50-75 \cdot 10^6$ eller $75-100 \cdot 10^6$ blodplader/ml. Disse patienter indgår ikke i ansøgningen. Medicinrådet vurderer, at langt størstedelen af patienterne i dansk klinisk praksis vil modtage samme dosis af ruxolitinib som i COMFORT-I og -II.	Ruxolitinib, 15 mg to gange dagligt.
Effekt mål	Andel af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 35\%$ af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling.  Symptomreduktion defineret, som andelen af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 50\%$ i <i>total symptom score</i> målt med MF-SAF ved 24	Medicinrådet finder de inkluderede effektmål fra ansøger relevante, men har følgende bemærkninger:  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	Ikke relevant, da ansøger udfører en omkostningsminimeringsanalyse.



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
ugers behandling ift. baseline.	surrogatmål for overlevelse og symptomreduktion.	
Sikkerhed baseret på en kvantitativ og kvalitativ gennemgang af de uønskede hændelser forbundet med behandlingerne.	Symptomreduktion er et direkte patientrelevant effektmål, og MF-SAF er et velvalideret sygdomsspecifikt redskab.  Medicinerådet finder, at behandlingerne burde have været sammenlignet ift. effekten på den samlede overlevelse. Der er overlevelsesdata for ruxolitinib og fedratinib, men data er umodent for fedratinib, da studiet blev afsluttet uden den fornødne opfølgningstid. Medicinerådet vælger at foretage en deskriptiv sammenligning af de tilgængelige overlevelsesdata.	

## 2.4 Population

Den relevante population i dansk klinisk praksis svarer til den population, der i dag behandles med ruxolitinib. Dette er patienter i intermediær eller højrisikogrupperne med symptomgivende forstørret milt eller andre MF-relaterede symptomer, som ikke er kandidater til stamcelletransplantation. Patienterne kan have modtaget tidligere sygdomsspecifik behandling, almindeligvis hydroxyurea eller pegyleret interferon-alfa, men kan også modtage ruxolitinib som første sygdomsspecifikke behandling.

### Medicinerådets vurdering

Populationen i de kliniske studier er sammenlignelig med populationen i dansk klinisk praksis. De kliniske studier inkluderede ikke patienter i intermediær risikogruppe 1. Disse patienter kan være relevante at behandle i dansk klinisk praksis, men Medicinerådet vurderer, at størstedelen af patienterne vil være i intermediær risikogruppe 2 eller i højrisikogruppen, når behandling med fedratinib er indiceret. Studiet af fedratinib ekskluderede patienter i ECOG performance status > 2, mens studierne af ruxolitinib indeholdt meget få patienter i ECOG performance status 3 (hhv. 2,3 % og 0,9 % i COMFORT-I og -II). Medicinerådet vurderer, at forskellen mellem studiepopulationerne i JAKARTA- og COMFORT-studierne ikke har betydning for behandlingens effekt.

Fedratinib kan anvendes både til patienter, som tidligere har modtaget behandling med en JAK-hæmmer, og til patienter, som ikke har modtaget dette, jf. EMAs indikation. Ansøger har valgt at fokusere på de patienter, som ikke tidligere har været behandlet med en JAK-hæmmer, og derfor kan Medicinerådet kun vurdere lægemidlet til denne delpopulation.



## 2.5 Intervention

I JAKARTA-studiet blev fedratinib undersøgt i to doser, 400 mg og 500 mg dagligt. Den anbefalede dosis er 400 mg dagligt, og dosis i studiet er derfor relevant i dansk klinisk praksis. Den relative dosisintensitet i studiet var i gennemsnittet ca. 93 %, og den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 52 uger.

I den sundhedsøkonomiske analyse estimerer ansøger behandlingsvarigheden for fedratinib ved at ekstrapolere behandlingsvarigheden for ruxolitinib fra COMFORT-II. Dette skyldes, at størstedelen af patienterne i JAKARTA stoppede behandlingen med fedratinib, da studiet blev stoppet, som tidligere beskrevet (afsnit 2.2.1). Medicinrådet vurderer, at dette er acceptabelt.

### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at den forventede dosisintensitet i dansk klinisk praksis stemmer overens med dosisintensiteten i studiet. Desuden accepterer Medicinrådet ansøgers antagelser om behandlingsvarigheden for fedratinib.

## 2.6 Komparator

Patienter, der vil være kandidater til behandling med fedratinib, behandles i dag med ruxolitinib, som derfor er den relevante komparator.

Ruxolitinib doseres i dansk klinisk praksis som vist i tabellen nedenfor.

**Tablet 6: Oversigt over standarddosis af ruxolitinib afhængig af blodpladetal**

Blodpladetal	Dosis	Indgår i COMFORT-I/-II
50-75 · 10 <sup>6</sup> blodplader/ml	5 mg to gange dagligt	Nej, ekskluderet fra start*
75-100 · 10 <sup>6</sup> blodplader/ml	10 mg to gange dagligt	Nej, ekskluderet fra start*
100-200 · 10 <sup>6</sup> blodplader/ml	15 mg to gange dagligt	Ja (ca. 37 %)
> 200 · 10 <sup>6</sup> blodplader/ml	20 mg to gange dagligt	Ja (ca. 63 %)

\*Inklusionskriterium: > 100 · 10<sup>6</sup> blodplader/ml.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger 15 mg to gange dagligt som standarddosis, hvilket er baseret på en observeret mediandosis i studierne.

### Medicinrådets vurdering

Patienter med blodpladetal < 100 · 10<sup>6</sup> blodplader/ml indgik ikke i de kliniske studier af ruxolitinib. Udover dette stemmer dosis overens med dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at patienter med blodpladetal < 100 · 10<sup>6</sup> blodplader/ml sjældent sættes i behandling med ruxolitinib, og det er således meget sjældent, at startdoser på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt anvendes i dansk klinisk praksis. Derfor vurderer Medicinrådet, at de anvendte doser i studierne af ruxolitinib og eksklusionen af patienter med lave blodpladetal ikke har nogen betydning for vurderingen af ruxolitinibs effekt.



Medicinerådet vurderer desuden, at ansøgers antagelser om dosis af ruxolitinib i den sundhedsøkonomiske analyse er acceptable.

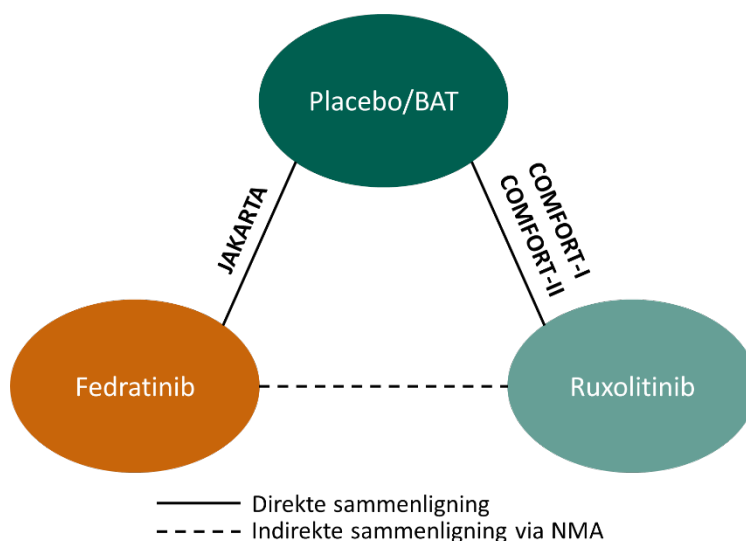
## 2.7 Sammenligning af effekt

### 2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Der findes ikke data til at foretage en direkte sammenligning af fedratinib og ruxolitinib. Ansøger udfører i stedet en gennemgang af fedratinibs effekt overfor placebo ud fra JAKARTA-studiet samt forankrede indirekte sammenligninger af fedratinib og ruxolitinib for udvalgte effektmål.

For effektmålet 'Andel af patienter, der oplevede en reduktion  $\geq 35\%$  af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling' har ansøger udført en netværksmetaanalyse baseret på JAKARTA, COMFORT-I og COMFORT-II. Strukturen af netværket ses i Figur 2. JAKARTA og COMFORT-I anvender begge placebo som komparatorarm, mens COMFORT-II anvender 'best available treatment', hvilket er defineret som investigators valg af enhver anden indiceret behandling. Effekten af 'best available treatment' i COMFORT-II er ikke væsentlig forskellig fra placeboeffekten i COMFORT-I [23]. Derfor har ansøger inkluderet både COMFORT-I og -II i netværksmetaanalysen, hvor placebo/'best available treatment' er fælles komparator for fedratinib og ruxolitinib.



**Figur 2: Oversigt over netværksmetaanalysen (NMA), som anvendes vedr. effektmålet 'Andel af patienter, der oplevede en reduktion  $\geq 35\%$  af miltvolumen relativt til baseline efter 24 ugers behandling'.**





Netværksmetaanalysen er udført med forskellige justeringer fra ansøgers side. Ansøger har udført en analyse med data fra ITT-populationerne, men har også udført samme analyse, hvor populationen fra JAKARTA er justeret for at matche andelen af patienter med JAK-2-mutation med andelen i COMFORT-studierne (*'matched adjusted indirect comparison'*/MAIC). Endelig har ansøger foretaget en analyse, hvor patienterne i JAKARTA med blodpladetal  $< 100 \cdot 10^6$  blodplader/ml er ekskluderet, da disse patienter også er ekskluderet i COMFORT-studierne.

For effektmålet 'symptomreduktion, defineret som andelen af patienter, der oplevede en reduktion  $\geq 50$  % i total symptom score målt med MF-SAF ved 24 ugers behandling ift. baseline' har ansøger indsendt en forankret indirekte sammenligning af data fra JAKARTA med data fra COMFORT-I. Den indirekte sammenligning foretages vha. Buchers metode, da populationerne antages at være ens i forhold til eventuelle effektmodifikatorer. Analysen udføres på den del af ITT-populationen, der har udfyldt MF-SAF ved baselinemålingen, og hvor scoren ved baseline var  $> 0$ , da patienter med en baselineværdi på 0 per definition ikke kan opleve symptomforbedring. Ansøger har også udført en analyse, hvor patienterne i JAKARTA med blodpladetal  $< 100 \cdot 10^6$  blodplader/ml er ekskluderet.

Ansøger udfører en deskriptiv sammenligning af sikkerhedsdata fra JAKARTA, COMFORT-I og COMFORT-II.

#### **Vurdering af ansøgers analyse**

Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang overordnet set er acceptabel. Populationerne i JAKARTA, COMFORT-I og COMFORT-II er relativt ens, som vist i de angivne baselinekarakteristika (Tabel 4). Desuden er de anvendte effektmål, respons ud fra miltstørrelse og respons ud fra en forbedring af symptomscore opgivet ens i studierne, så de kan sammenlignes.

Ansøger har ikke udført en sammenligning af overlevelseshdata mellem behandlingerne. MF er en alvorlig sygdom med forventet kort restlevetid, særligt når patienterne er i intermedier-2 eller højrisikogruppe, som er tilfældet i alle tre kliniske studier og forventet i dansk klinisk praksis. Derfor foretager Medicinerådet en deskriptiv sammenligning af overlevelseshdata fra de tre studier, velvidende at overlevelseshdata i JAKARTA er umodne grundet studiets tidlige ophør.

Resultaterne fra en deskriptiv gennemgang af studierne (Tabel 7), samt ansøgers indirekte sammenligninger (Tabel 8), er indsat i tabellerne nedenfor.



**Tabel 7: Oversigt over effektmål fra de enkelte studier og de interne forskelle mellem studiearmene**

Effektmål	JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II	
	Fedratinib (n = 96)	Placebo (n = 96)	Ruxolitinib (n = 155)	Placebo (n = 154)	Ruxolitinib (n = 146)	'best available treatment' (n = 73)
Andel, som oplever ≥ 50 % reduktion i symp- tombyrde ved 24 uger	40,4 % [29,5; 49,6 %]	8,6 % [2,4; 14,1 %]	45,9 % [ikke angivet]	5,3 % [ikke angivet]	Ikke angivet	
	Forskel: 31,8 % [9,8; 74,6 %], RR = 4,6 [2,1; 9,7]		Forskel: 40,6 % [17,6; 87 %], RR = 8,7 [4,3; 17,5]			
Samlet median overle- velse	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået **	46 måneder **	Ikke nået **	Ikke nået **
	HR = 0,57 [0,30; 1,10]		HR = 0,69 [0,5; 0,96] **		0,48 [0,28; 0,85] **	
Responstrate defineret som ≥ 35 % reduktion i miltstørrelse ved 24 uger	46,9 % [36,9; 56,9 %]	1,0 % [0; 3,1 %]	41,9 % [ikke angivet]	0,7 % [ikke angivet]	32 % [ikke angivet]	0 % [ikke angivet]
	Forskel: 45,8 % [34,2; 57,5 %] *		Forskel: 41,3 % [5,2; 298 %]		Forskel: 32 % [1,3; 512 %]	
Andel med uønskede hændelser af grad 3-4 ved 24 uger	52,1 %	30,5 %	47,1 %	44,4 %	Ikke angivet	
	Forskel: 21,6 %		Forskel: 2,7 %			

\* Konfidensintervallet er udregnet som 97,5 % konfidensinterval vha. chi-square test. Alle andre konfidensintervaller er 95 % konfidensintervaller. \*\* Overlevelsesdata fra COMFORT-studierne stammer fra de senest publicerede opfølgingsdata fra enkeltstudierne. Der er også foretaget en samlet analyse af overlevelsen for patienterne i COMFORT-I plus COMFORT-II efter 5 års opfølgning, som gennemgås i resultatafsnittet.



**Table 8: Resultater af ansøgers indirekte sammenligninger af effekten for fedratinib overfor ruxolitinib**

Effektmål	Analyse til indirekte sammenligning	Sammenligning med COMFORT-I (fedratinib – ruxolitinib)	Sammelnigning med COMFORT-II (fedratinib – ruxolitinib)
Andel, som oplever $\geq 50$ % reduktion i symptombyrde ved 24 uger	Buchers metode ud fra ITT-populationen		Ikke angivet
Responstrate defineret som $\geq 35$ % reduktion i miltstørrelse ved 24 uger	Buchers metode ud fra ITT-populationen	4,6 % [-8,3; 17,4 %]	13,9 % [1,2; 26,6 %]
	Buchers metode ud fra MAIC*	7,9 % [-5,2; 20,9 %]	16,3 % [3,5; 29 %]
	Netværksmetaanalyse ud fra ITT-populationerne	9,4 % [-2,2; 20,9 %]	
	Netværksmetaanalyse ud fra MAIC*	12,3 % [0,6; 24 %]	

\*Populationen fra JAKARTA er i MAIC-analysen justeret for at matche andelen af patienter med JAK-2-mutation med andelen i COMFORT-studierne.



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

Patienter, der kandiderer til behandling med fedratinib eller ruxolitinib, 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, '*myelofibrosis-symptom assessment form*' (MF-SAF). MF-SAF er udviklet og valideret specifikt til MF [24] og er således et passende værktøj til at vurdere fedratinib over for ruxolitinib. MF-SAF indeholder spørgsmål, hvori patienten bedømmer graden af forskellige typiske symptomer samt deres overordnede livskvalitet på en skala fra 0 (bedst/ingen symptomer) til 10 (værst). MF-SAF-'*total symptom score*' er et samlet mål for de symptomgrupper fra MF-SAF, der vurderes at have størst klinisk betydning. Disse 6 er nattesved, kløe, ubehag i maven, smerte under ribbenene i venstre side, tidlig mæthedsfornemmelse og knogle/muskelsmerter. Den gennemsnitlige score fra disse 6 symptomer ganges med 10 for at opnå en samlet '*total symptom score*', hvor 0 er bedst, og 60 er værst [25]. '*Total symptom score*' 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 med det lignende MPN-SAF-skema [26].

Responsraterne for fedratinib og ruxolitinib efter 24 ugers behandling er sammenlignelige. I studiet af fedratinib responderede  $40,4\%$  [29,5; 49,6 %] på fedratinib, mens  $8,6\%$  [2,4; 14,1 %] responderede på placebo. I COMFORT-I-studiet af ruxolitinib responderede  $45,9\%$  på ruxolitinib, mens  $5,3\%$  responderede på placebo. I begge studier var responsraten signifikant højere for den aktive behandling end for placebo. Livskvaliteten blev ikke undersøgt ved MPN-SAF i COMFORT-II. Nogle patienter oplevede en forværring af symptomerne, defineret som en stigning i '*total symptom score*' fra baseline. Dette skete for  $20\%$  af patienterne behandlet med fedratinib overfor  $53\%$  af patienterne behandlet med placebo i JAKARTA-studiet, mens  $34\%$  af patienterne behandlet med ruxolitinib overfor  $71\%$  af patienterne behandlet med placebo oplevede dette i COMFORT-I.

Den indirekte sammenligning vha. Buchers metode

[REDACTED]  
[REDACTED] når ITT-populationen med tilgængelig baseline '*total symptom score*' anvendes.

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at både fedratinib og ruxolitinib medfører, at en del af patienterne oplever en betydende forbedring af deres sygdomssymptomer. Samlet set indikerer data ikke, at der er nogen betydende forskelle mellem fedratinib og ruxolitinib bedømt ud fra andelen af respondere efter 24 uger.



### 2.7.3 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 [8].

Overlevelsedata for fedratinib i JAKARTA er meget umodne, da der blot indtraf 15 dødsfald i fedratinibarmen (16 %) og 23 dødsfald i placeboarmen (24 %). De resterende patienter er alle censurerede, størstedelen pga. den tidlige afbrydelse af studiet, som beskrevet i afsnit 2.2.1. Afbrydelsen af studiet betyder, at der ikke kommer data med længere opfølgningstid, og Medicinrådet må derfor foretage vurderingen på baggrund af de nuværende umodne data.

Medianoverlevelsen er ikke nået i nogen af behandlingsarmene i JAKARTA (se kurverne i ansøgningen side 44, figur 16). Overlevelseskurverne viser en tendens til adskillelse tidligt i forløbet, og kurverne forbliver adskilt. Kurveforløbene er dog ikke signifikant forskellige, hvilket kommer til udtryk i en *hazard ratio* (HR) på 0,57 [0,30; 1,10]. Derved indikerer data, at patienterne behandlet med fedratinib kan opnå en forlænget overlevelse, men data er for umodne til at kunne konkludere, at der er en effekt.

For ruxolitinib findes der data fra COMFORT-I- [20] og COMFORT-II [21]-studierne efter hhv. 5 års og 3 års opfølgning. Desuden findes en samlet analyse af overlevelsen i COMFORT-I og COMFORT-II ved 5 års opfølgning [22].

Ved 5 års opfølgning i COMFORT-I var medianoverlevelsen ikke nået i ruxolitinib-armen, mens medianoverlevelsen var ca. 46 måneder i placeboarmen. Ruxolitinibbehandling medførte en statistisk signifikant reduceret risiko for død, (HR = 0,69 [0,5; 0,96]).

Ved 3 års opfølgning i COMFORT-II var medianoverlevelsen ikke nået i hverken ruxolitinib- eller '*best available treatment*'-armen. Kaplan-Meier-kurverne var dog klart adskilte, og ruxolitinib medførte en statistisk signifikant reduceret risiko for død (HR = 0,48 [0,28; 0,85]).

I den samlede analyse af COMFORT-I og COMFORT-II ved 5 års opfølgning var 128 patienter døde i ruxolitinibarmen (42,5 %), mens 117 var døde i komparatorarmen (51,5 %). Overlevelseskurverne var adskilt gennem hele forløbet, og medianoverlevelsen var hhv. 5,3 år ved ruxolitinib og 3,8 år ved placebo/'*best available treatment*' (HR = 0,7 [0,54; 0,91]). Overlevelsen i komparatorarmen er sandsynligvis påvirket af, at ca. 70 % af patienterne i placebo/'*best available treatment*'-armen krydsede over til ruxolitinibbehandling i løbet af studiet. Hvis der korrigeres for overkrydsning er medianoverlevelsen hhv. 5,3 år og 2,3 år (HR = 0,35 [0,23; 0,59]).

#### Medicinrådets vurdering

Samlet set er det dokumenteret, at behandling med ruxolitinib medfører en forlænget samlet overlevelse for patienterne. Dette er ikke dokumenteret for fedratinib, pga. kort opfølgningstid, men Medicinrådet bemærker, at de tilgængelige overlevelsedata fra JAKARTA er sammenlignelige med de initiale overlevelsedata fra COMFORT-I.



#### 2.7.4 Andel af patienter, der oplevede en reduktion $\geq 35$ % 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 [26]. Effektmålet er primært effektmål i de kliniske studier af fedratinib og ruxolitinib (JAKARTA, COMFORT-I og -II) samt andre nyere kliniske studier af MF [27,28]. 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 eventuelt forlænget overlevelse. Subgruppeanalyser af poolede data fra 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 [29]. 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.

Responsraterne for fedratinib og ruxolitinib efter 24 ugers behandling er sammenlignelige. I studiet af fedratinib responderede 46,9 % [36,9; 56,9 %] på fedratinib, mens 1,0 % [0; 3,1 %] responderede på placebo. I studierne af ruxolitinib responderede hhv. 41,9 % (COMFORT-I) og 32 % (COMFORT-II) på ruxolitinib, mens 0,7 % og 0 % responderede på placebo. I alle tre studier var responsraten signifikant højere for den aktive behandling end for placebo. Nogle patienter oplevede, at milten voksede under studiet. Dette skete for 3 % af patienterne behandlet med fedratinib overfor 46 % af patienterne behandlet med placebo i JAKARTA-studiet, mens 1 % af patienterne behandlet med ruxolitinib overfor 67 % af patienterne behandlet med placebo oplevede dette i COMFORT-I. Andelen af patienter, der oplevede at milten voksede, er i COMFORT-II kun angivet efter 48 uger, og tallene er således ikke sammenlignelige med de andre.

Ansøger sammenligner responsraterne efter 24 uger på tværs af alle tre studier ved hjælp af en netværksmetaanalyse. Når analysen baseres på ITT-populationerne, uden justering for eventuelle effektmodificerende forskelle mellem populationerne, ses en ikke-signifikant forskel mellem fedratinib og ruxolitinib på 9,4 % [-2,2; 20,9 %]. Niveaulet for forskellen i respons blev ikke påvirket væsentligt ved at justere JAKARTA-populationen for andelen af patienter med JAK-mutation, men forskellen var i modsætning til før statistisk signifikant, 12,3 % [0,6; 24 %] til fordel for fedratinib.

[REDACTED]



### Medicinrådets vurdering

Samlet set indikerer data, at fedratinib og ruxolitinib har en sammenlignelig effekt bedømt ud fra andelen af respondere efter 24 uger. Fedratinib medfører muligvis en øgning i responsraten, men denne eventuelle øgning er ikke af tilstrækkelig størrelse til at afspejle en robust forskel, når man tager højde for, at effektmålet repræsenterer et surrogatmål for livskvalitet. Samtidig viser data, at det er usandsynligt, at fedratinib skulle medføre en lavere responsrate end ruxolitinib.

## 2.8 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerheden af fedratinib og ruxolitinib er undersøgt i JAKARTA, COMFORT-I og COMFORT-II. I COMFORT-II er uønskede hændelser opgjort efter 48-ugers behandling, hvorimod uønskede hændelser er opgjort efter 24-ugers behandling i både JAKARTA og COMFORT-I. Medicinrådet tager i den kvantitative sammenligning udgangspunkt i uønskede hændelser opsamlet i løbet af 24-ugers behandling fra disse to studier for at opnå ens perioder for sammenligningen. Derudover foretager Medicinrådet en deskriptiv gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler baseret på hele studieperioden. Resultaterne er opsummeret i Tabel 10.

Efter 24 ugers behandling var deri alt 52,1 % af patienterne behandlet med fedratinib, der oplevede minimum én grad 3-4 uønsket hændelse, mens det tilsvarende tal for ruxolitinib var 47,1 %. Den overordnede hyppighed er derved sammenlignelig mellem interventionsarmene fra de to studier, men hyppigheden i placeboarmene i studierne varierede meget. Derfor er den placebojusterede forekomst af grad 3-4 uønskede hændelser umiddelbart højere ved fedratinib end ruxolitinib (21,6 %-point overfor 2,7 %-point). Medicinrådet bemærker, at forskellen hovedsageligt skyldes en høj forekomst af grad 3-4 mavesmerter og træthed i placeboarmen i COMFORT-I, hvilket var stort set fraværende i JAKARTA. Dette trækker den samlede forekomst af grad 3-4 uønskede hændelser op i COMFORT-I og medfører meget lille forskel mellem ruxolitinib og placebo. Både mavesmerter og træthed er almindelige symptomer på fremskreden MF. Derfor tillægger Medicinrådet ikke den kvantitative forskel mellem fedratinib og ruxolitinib nogen betydning ift. vurderingen af lægemidlernes sikkerhed.

Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*) var sammenlignelig mellem fedratinib og ruxolitinib, og i begge tilfælde lavere end for den tilsvarende placebogruppe (-2,4 %-point og -8,4 %-point). Andelen af patienter, der ophørte behandling pga. uønskede hændelser inden for de første 24 uger, var ligeledes sammenlignelig mellem fedratinib og ruxolitinib.



**Tabel 9: Frekvens for uønskede hændelser inden for de første 24 ugers behandling i JAKARTA- og COMFORT-I-studiet**

	JAKARTA ved 24 uger		COMFORT-I ved 24 uger	
	Placebo (n = 95)	Fedratinib (n = 96)	Placebo (n = 151)	Ruxolitinib (n = 155)
Dødsfald grundet uønskede hændelser	6,3 %	1,0 %	7,3 %	5,8 %
Alvorlige uønskede hændelser	23,2 %	20,8 %	35,1 %	27,7 %
Grad 3-4 uønskede hændelser	30,5 %	52,1 %	44,4 %	47,1 %
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	8,4 %	13,5 %	10,6 %	11,0 %
Uønskede hændelser (alle grader)	93,7 %	99,0 %	98,0 %	97,4 %
<b>Hæmatologiske uønskede hændelser</b>				
Anæmi (grad 3-4)	24,2 %	41,7 %	19,2 %	45,2 %
Trombocytopeni (grad 3-4)	9,5 %	11,4 %	1,3 %	12,9 %
<b>Ikke-hæmatologiske uønskede hændelser</b>				
Svimmelhed (alle grader)	3,2 %	8,3 %	6,6 %	14,8 %
Svimmelhed (grad 3-4)	0 %	0 %	0 %	0,6 %
Hovedpine (alle grader)	1,1 %	9,4 %	5,3 %	14,8 %
Hovedpine (grad 3-4)	0 %	0 %	0 %	0 %
Diarré (alle grader)	15,8 %	65,6 %	21,2 %	23,2 %
Diarré (grad 3-4)	0 %	5,2 %	0 %	1,9 %
Kvalme (alle grader)	14,7 %	61,5 %	19,2 %	14,8 %
Kvalme (grad 3-4)	0 %	0 %	0,7 %	0 %
Opkast (alle grader)	5,3 %	38,5 %	9,9 %	12,3 %
Opkast (grad 3-4)	0 %	3,1 %	0,7 %	0,6 %
Blødninger (grad 3-4)	0 %	2,1 %	2,0 %	2,6 %
<b>Infektioner</b>				
Urinvejsinfektioner (alle grader)	1,1 %	6,3 %	5,3 %	9,0 %
Herpes zoster (alle grader)	1,1 %	1,0 %	0,7 %	1,9 %





De mest almindelige uønskede hændelser af grad 3-4 var anæmi og trombocytopeni både for fedratinib og ruxolitinib. Numerisk er andelen, der oplever anæmi af grad 3-4 eller trombocytopeni af grad 3-4, sammenlignelige (hhv. 41,7 % og 45,2 % for anæmi og 11,4 % og 12,9 % for trombocytopeni). Der var dog færre i placebogruppen i COMFORT-I, der oplevede trombocytopeni af grad 3-4, hvorved den placebojusterede forekomst er lavere for fedratinib (1,9 %-point overfor 11,6 %-point). Fedratinib kan derfor muligvis medføre en lavere forekomst af trombocytopeni end ruxolitinib. Det er dog usikkert, om dette er tilfældet, når forskellen mellem fedratinib og ruxolitinib hovedsageligt er fremkommet pba. en forskel i studierne placeboarme. Alvorlig trombocytopeni kan udgøre et særligt problem i denne patientgruppe, hvorved fedratinib måske kan være et mere sikkert behandlingsvalg for patienter, der har lave blodpladetal ved baseline.

Ved behandling med fedratinib blev der observeret 13,5 % med kardiale uønskede hændelser af grad 3-4 overfor 5,3 % i placebogruppen. Ca. halvdelen af disse var hjertesvigt, hvilket kan påvirke patienternes funktionsniveau og livskvalitet, når hændelsen er af grad 3-4. Hjertesvigt af grad 3-4 er i alt rapporteret i 3 % af patienterne i COMFORT-I, men kun ét af tilfældene (0,7 %) forekom indenfor de første 12 måneders behandling, svarende til den mediane behandlingsvarighed i JAKARTA-studiet [20]. I COMFORT-I-studiet var patienter med eksisterende alvorlige hjertesygdomme ekskluderet, hvilket ikke var tilfældet i JAKARTA-studiet. Dette kan have påvirket forekomsten af kardiale grad 3-4 uønskede hændelser i studierne.

Der var flere gastrointestinale uønskede hændelser ved fedratinib end ved ruxolitinib, særligt diarré, kvalme og opkast, som forekom i hhv. 66 %, 62 % og 39 % af patienterne i behandling med fedratinib over for hhv. 23 %, 15 % og 12 % med ruxolitinib. De fleste af disse var af grad 1-2, men 5,2 % oplevede diarré af grad 3-4 ved fedratinib overfor 1,9 % ved ruxolitinib (0 % i placeboarmen for begge). Ligeledes oplevede 3,1 % opkast af grad 3-4 ved fedratinib overfor 0,6 % ved ruxolitinib. De gastrointestinale bivirkninger er således hyppigere forekommende ved behandling med fedratinib og kan give anledning til både gener, behandlingsophør og i nogle tilfælde kræve anden behandling. I det igangværende FREEDOM-studie, hvor effekten af fedratinib undersøges i patienter, der tidligere er behandlet med en JAK-hæmmer, er der i protokollen defineret tiltag for at reducere forekomsten og lindre graden af de gastrointestinale uønskede hændelser. Disse tiltag er:

- Profylaktisk og symptomatisk behandling med lægemidler mod kvalme (typisk ondansetron) og diarré (typisk loperamid)
- Dosisjustering af fedratinib ved gastrointestinale bivirkninger
- Fedratinib skal indtages sammen med mad.





JAKARTA-studiet og øvrige daværende kliniske studier af fedratinib blev stoppet før tid, da i alt 8 patienter i behandling med fedratinib i de kliniske studier udviklede alvorlige neurologiske symptomer, der mindede om Wernickes encefalopati. Wernickes encefalopati er en alvorlig neurologisk lidelse forårsaget af tiaminmangel i hjernen. Syv af de 8 patienter var behandlet med 500 mg fedratinib, mens den sidste modtog 400 mg fedratinib. Ved en efterfølgende gennemgang blev det skønnet, at blot ét af tilfældene var Wernickes encefalopati [16]. Det er derfor usikkert, i hvilken grad fedratinibbehandling hænger sammen med udviklingen af Wernickes encefalopati.

Som følge af de neurologiske hændelser blev der i de efterfølgende studier (FREEDOM) indført forebyggende tiaminsupplement samt overvågning af tiaminniveau i blodet hver måned i startperioden og derefter hver 3. måned. Desuden blev 500 mg dosis fravalgt, og der blev fastsat en protokol for pausering og eventuel dosisreduktion af fedratinib ved nedsat tiaminniveau eller ved opståede neurologiske symptomer. Der er ikke efterfølgende rapporteret tilfælde af Wernickes encefalopati eller lignende neurologiske sygdomme, men tiaminovervågningen er indtil videre kun testet i en mindre patientgruppe med kort opfølgning, og det er stadig uvist, om monitorering af tiaminniveauer kan fjerne forekomsten af alvorlige neurologiske symptomer ved fedratinibbehandling.

Der fremgår advarsler om Wernickes encefalopati samt retningslinjer for overvågning af tiaminniveauer og handlinger ved mistanke om Wernickes encefalopati i produktresuméet for fedratinib [10]. Ruxolitinib er ikke forbundet med risiko for Wernickes encefalopati, og det kan derfor være en bekymring, om patienterne påføres en unødvendig, om end lille, risiko for denne alvorlige bivirkning ved behandling med fedratinib.

JAK-hæmmere er generelt forbundet med øget infektionsrisiko. I produktresuméet for ruxolitinib optræder specifikke advarsler omkring monitorering af infektioner, og i JAKARTA-studiet er der ligeledes observeret forekomst af infektioner, som alvorlige uønskede hændelser (11,5 % for fedratinib overfor 5,3 % for placebo). Risikoen for infektioner er med al sandsynlighed en klasseeffekt ved JAK-hæmmere, og der er ikke data, der kan belyse, om der er forskel mellem fedratinib og ruxolitinib.

Medicinrådet vurderer, at sikkerheden ved fedratinib overordnet er sammenlignelig med ruxolitinib, hvis man fokuserer på uønskede hændelser af grad 3-4. De hyppigste uønskede hændelser af grad 3-4 forekommer ved begge lægemidler og er sandsynligvis klasseeffekter ved JAK-hæmmere. Sikkerhedsprofilen ved fedratinib adskiller sig dog fra ruxolitinib ved den ovennævnte højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger. Medicinrådet vurderer, at dette vil lede til, at en række patienter i behandling med fedratinib vil ønske at skifte til ruxolitinib for at undgå disse bivirkninger. Desuden er der stadig usikkerhed, ift. om fedratinib i sjældne tilfælde kan medføre Wernickes encefalopati eller lignende neurologisk sygdom. På den anden side medfører fedratinib sandsynligvis færre tilfælde af grad 3-4 trombocytopeni.



Medicinrådet vurderer, at fedratinib kan medføre andre og eventuelt flere behandlingskrævende bivirkninger end ruxolitinib, selvom sikkerhedsprofilen overordnet set er sammenlignelig. Derfor inkluderer Medicinrådet omkostninger til de enkelte bivirkninger baseret på deres forekomst i de kliniske studier i omkostningsminimeringsanalysen.

## 2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på en indirekte sammenligning af fedratinib og ruxolitinib, da der ikke findes studier, der sammenligner behandlingerne direkte. Både fedratinib og ruxolitinib er sammenlignet direkte med placebo i sammenlignelige studiepopulationer. Dermed kan den indirekte analyse forankres i en fælles komparator. Den væsentligste usikkerhed i evidensgrundlaget er det tidlige studieophør i studiet af fedratinib (se afsnit 2.2.1), som betyder, at der er stor usikkerhed om estimerne for samlet overlevelse (median opfølgningstid på 14 måneder), og at der kun er begrænset information om uønskede hændelser ved længere tids behandling. For ruxolitinib findes der overlevelsesdata efter 5 års opfølgning, og det er vanskeligt at foretage en indirekte sammenligning mellem overlevelsesdata fra to studier med så store forskelle i opfølgningstiden. Endelig er effekten af fedratinib kun vurderet i ét randomiseret kontrolleret studie.

# 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Da der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle i effekt og sikkerhed mellem fedratinib og ruxolitinib, har ansøger indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer den inkrementelle omkostning ved behandling med fedratinib sammenlignet med ruxolitinib.

## 3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Modellen har en tidshorizont på 35 år og tager kun højde for forskelle i behandlingens længde mellem de to lægemidler, siden der ikke er datagrundlag for at underbygge nogen forskelle i samlet overlevelse jf. afsnit 2.7.3.

Omkostninger, der falder mellem år 1 og år 35, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af analyseperspektiv, da det vurderes, at en tidshorizont af denne længde vil afspejle alle forskelle i omkostninger, der skulle være til stede mellem de to behandlinger. Det bemærkes, at tidshorizonten, der anvendes i modellen, er meget lang, når patientgruppens medianalder ved diagnose samt



gennemsnitlig overlevelse tages i betragtning, men ansøgers valg accepteres, da en for lang tidshorisont ikke påvirker de inkrementelle omkostninger.

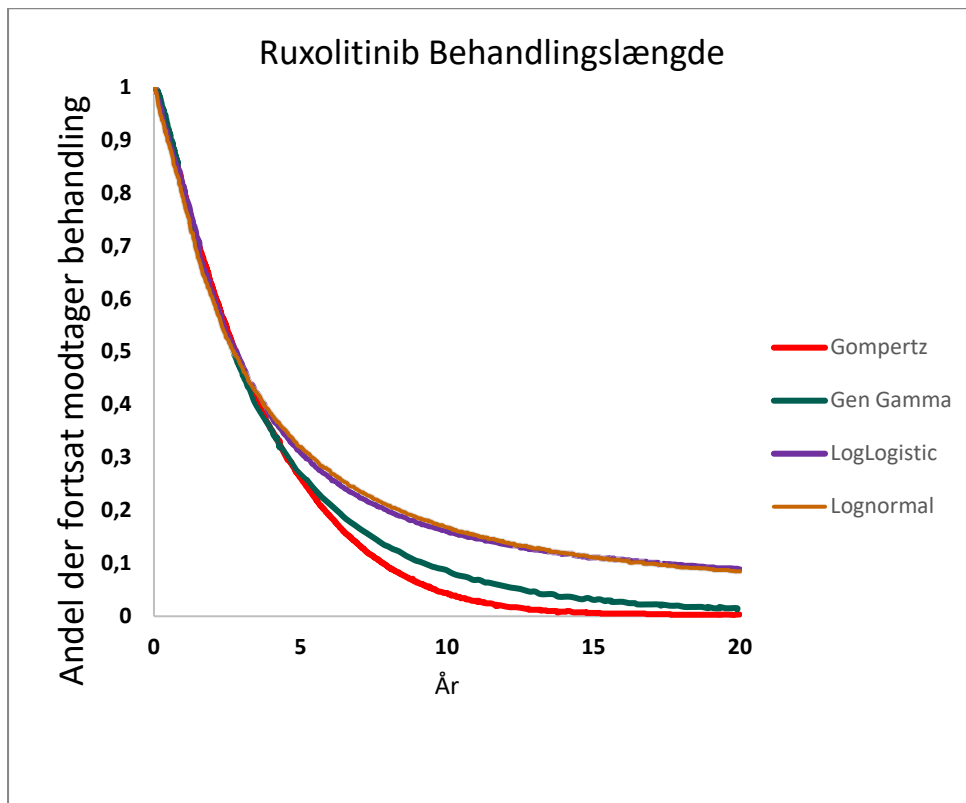
## 3.2 Metode, model og antagelser

I den indsendte omkostningsminimeringsanalyse estimeres gennemsnitlig behandlingstid for de to lægemidler, således at den gennemsnitlige udgift til lægemidler kan estimeres for fedratinib og ruxolitinib.

Den gennemsnitlige behandlingstid er for begge lægemidler estimeret på baggrund af data for behandlingstiden med ruxolitinib. Denne tilgang er valgt, da der foreligger længere opfølgingsdata for ruxolitinib, og ansøger har argumenteret for, at behandlingstiden ved de to lægemidler vil være sammenlignelig.

Den modellerede behandlingstid tager udgangspunkt i data fra COMFORT-II [30] indsendt til de norske lægemiddelmyndigheder (SLV) [31]. Her var opfølgningstiden 5 år, og siden en række patienter fortsat modtog behandling ved afslutningen af opfølgningstiden, er det nødvendigt at ekstrapolere data for at estimere den gennemsnitlige behandlingstid for den samlede patientpopulation.

Fra det indsendte data til SLV foreligger der ekstrapoleringer, hvor de parametriske fordelinger Gompertz, generaliseret gamma, log-logistisk og log-normal anvendes (se Figur 3). Den eksponentielle- og Weibull-fordelingen fremgik ligeledes af SLV's data, men var ikke mulig for ansøger at genskabe. Ansøger anvender den generaliserede gamma-kurve i sin hovedanalyse, der resulterer i en gennemsnitlig behandlingstid på 4,07 år (se Tabel 11).



Figur 3. Estimeret behandlingslængde anvendt i den sundhedsøkonomiske model betinget på valg af ekstrapoleringskurve.

Tabel 10. Gennemsnitlig varighed af behandling

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	Parametrisk kurve valgt til ekstrapolering
Fedratinib	4,07	Generaliseret gamma
Ruxolitinib	4,07	Generaliseret gamma

### Medicinrådets vurdering

Baseret på en klinisk vurdering accepterer Medicinrådet ansøgers valg om at anvende ruxolitinib til at modellere behandlingslængde for begge lægemidler. Medicinrådet vurderer, at den generaliserede gammakurve er det mest klinisk plausible valg, siden det er mindre plausibelt, at 10 % af patienterne fortsat skulle være i behandling efter 20 år, som kurverne log-normal og log-logistisk foreskriver. Samtidig vurderer Medicinrådet, at Gompertz-kurven nok vil underestimere den gennemsnitlige behandlingslængde. Grundet usikkerheden om den faktiske behandlingslængde præsenterer Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor de andre ekstrapoleringskurver anvendes.



### 3.3 Omkostninger

Den indsendte analyse inkluderer omkostninger til lægemidler, monitoreringsbesøg, testbesøg og bivirkningsomkostninger. Patientomkostninger inkluderes ikke, da de vurderes at være sammenlignelige for de to behandlinger.

#### 3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Dosering af fedratinib er baseret på den angivne dosering i lægemidlets produktresumé, som er 400 mg dagligt[32]. Ruxolitinib gives to gange dagligt og bør doseres afhængigt af patientens blodpladetal (5-20 mg to gange dagligt). Det har ikke været muligt for ansøger at finde data på fordelingen af blodpladetal hos patienter, der behandles med ruxolitinib, og det er derfor antaget, at patienter modtager enten 10 mg, 15 mg eller 20 mg to gange dagligt (prisen er den samme, uafhængigt af hvilken dosering der anvendes).

Da behandling med fedratinib kan lede til tiaminmangel, er omkostninger til kostsupplement med B1-vitamin også inkluderet i modellen. Det antages, at alle patienter modtager 30 mg dagligt, så længe de er i behandling med fedratinib.

#### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser om dosering af fedratinib og ruxolitinib.

I Medicinrådets analyse inkluderes også omkostninger til lægemidlerne loperamid og ondansetron for patienter, som modtager behandling med fedratinib. Loperamid gives i forbindelse med forebyggelse af diarré, mens ondansetron gives forebyggende mod kvalme og opkast. Baseret på en klinisk vurdering antages det i Medicinrådets hovedanalyse, at 2/3 af patienterne behandles forebyggende med ondansetron, hvor halvdelen af disse modtager 4 mg dagligt, mens den resterende halvdel modtager 8 mg. For loperamid antages det på basis af en klinisk vurdering, at alle patienter anvender en pakke med 6 tabletter månedligt, når de er i behandling med fedratinib. De anvendte lægemiddelpriser fremgår af

**Tabel 11. Anvendte Lægemiddelpriser, SAIP (april 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Fedratinib	100 mg	120 stk.	████████	Amgros
Ruxolitinib	10 mg	56 stk.	████████	Amgros
Ruxolitinib	15 mg	56 stk.	████████	Amgros
Ruxolitinib	20 mg	56 stk.	████████	Amgros
Loperamid	2 mg	10 stk.	████	Amgros
Ondansetron	4 mg	50 stk.	████	Amgros
Ondansetron	8 mg	50 stk.	████	Amgros



Medicinerådet bemærker, at der i klinisk praksis dagligt ordineres 100 mg B1-vitamin peroralt for at forebygge tiaminmangel, og at denne dosis øges til 200 mg, såfremt patientens tiaminniveau ligger under 70 nM/L. Ansøgers valg accepteres dog i Medicinerådets hovedanalyse, da forskellen i omkostningerne mellem 30-, 100- og 200 mg B1-vitamin er minimal.

### 3.3.2 Hospitalsomkostninger

I opgørelsen af hospitalsomkostninger har ansøger inkluderet omkostninger til monitorering af patienter samt relevante testomkostninger.

Det antages, at patienter uanset behandling har et ambulante besøg månedligt med en varighed af 30 minutter. Til at opgøre denne omkostning har ansøger anvendt Medicinerådets enhedsomkostning for en speciallæge i kirurgi.

For testomkostninger ved behandling med fedratinib har ansøger inkluderet omkostninger til blodprøvemålinger af blodceller, plasma-karbamid, plasma-kreatinin og leverfunktion. Det antages, at disse blodprøver tages ved start af behandlingen og én gang årligt efterfølgende. Det antages, at tiaminniveau kun måles en gang ved start af behandling på fedratinib, hvorefter der fast gives et tiaminsupplement.

For patienter i behandling med ruxolitinib antages det, at de får målt deres blodcelletal hver 3. uge i de første 12 uger af behandlingen.

#### Medicinerådets vurdering

Den kliniske praksis i Danmark for patienter i behandling med ruxolitinib er ét kontrolbesøg månedligt i de første 4 måneder af behandlingen, hvorefter kontrolbesøg forekommer hver 3. måned efterfølgende. Det vurderes, at patienter i behandling med fedratinib vil blive fulgt på tilsvarende vis, men at der formentlig vil være et kontrolbesøg yderligere i opstartsfasen for at vurdere, hvordan patienten tåler behandlingen. Som følge heraf ændres frekvensen af monitoreringsbesøg tilsvarende i Medicinerådets hovedanalyse. Det antages således, at der vil være 7 monitoreringsbesøg det første år, mens det antages, at patienter i behandling med ruxolitinib vil have 6 besøg det første år. Medicinerådet vælger også at skifte enhedsomkostningen, der anvendes til monitoreringsbesøg, således at der i stedet for enhedsomkostningen for en speciallæge i kirurgi anvendes DRG-taksten for et ambulante besøg (DRG: 01MA98).

Medicinerådet vurderer, at tiaminniveauet regelmæssigt vil blive testet hos patienter i behandling med fedratinib, også selvom der gives et fast kostsupplement af tiamin. Baseret på en klinisk vurdering antager Medicinerådet, at patienterne vil blive testet hver 4. uge de første 12 uger af behandlingen og derefter hver 12. uge. Ligeledes er dansk klinisk praksis at måle patienternes tiaminniveau ugentligt i tre uger, såfremt det falder under 70 nM/L. Dette forekom for 15% af patienterne i JAKARTA-behandlingsarmen. Medicinerådet inkluderer derfor omkostningen for 3 ekstra tiaminmålinger hos 15 % af patienterne.



### 3.3.3 Bivirkningsomkostninger

Omkostninger til bivirkninger er i ansøgers analyse baseret på bivirkningsfrekvenser rapporteret i JAKARTA [12] og COMFORT-I [33], hvor bivirkninger af grad 1-4 uden placebojustering inkluderes. For at have et sammenligneligt grundlag blev der fra begge behandlinger taget udgangspunkt i bivirkningsdata indsamlet efter 24 ugers behandling. Til at estimere omkostningen for hver enkelt af de rapporterede bivirkninger har ansøger anvendt DRG-taksten *Forgiftning og toksisk virkning af lægemiddel* med taksten 9.602 DKK (DRG: 21MA05).

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet har udskiftet de anvendte DRG-takster. Hver takst, der anvendes, er baseret på en klinisk vurdering af, hvilken behandling den givne bivirkning typisk vil medføre. Bivirkningsfrekvenser og anvendte DRG-takster kan findes i Tabel 13.

Medicinerådet bemærker, at det vil resultere i betydelige omkostninger, såfremt Wernickes encefalopati skulle opstå hos en patient som følge af tiaminmangel. Denne bivirkningsomkostning er dog ikke inkluderet, grundet usikkerheden om hvorvidt behandling med fedratinib øger risikoen for Wernickes encefalopati beskrevet i afsnit 2.8.

Tabel 12. Medicinerådets anvendte bivirkningsfrekvenser og enhedsomkostninger

	Fedratinib	Ruxolitinib	DRG-takst	DRG-beskrivelse	Enhedsomkostning [DKK]
Anæmi (grad 3-4)	41,7 %	45,2 %	16PR02	Transfusion af blod, øvrig	4.628
Trombocytopeni (grad 3-4)	11,4 %	12,9 %	01MA98	Ambulant besøg	3.353
Blå mærker (grad 1-2)	18,7 %	18,7 %	01MA98	Ambulant besøg	3.353
Blå mærker (grad 3-4)	0,0 %	0,0 %	Ikke observeret	-	0
Svimmelhed (grad 1-2)	8,3 %	14,8 %	Ingen omkostning	-	0
Svimmelhed (grad 3-4)	0,0 %	0,6 %	01MA98	Ambulant besøg	3.353
Hovedpine (grad 1-2)	9,4 %	14,8 %	Ingen omkostning	-	0
Hovedpine (grad 3-4)	0,0 %	0,0 %	Ikke observeret	-	0





	Fedratinib	Ruxolitinib	DRG-takst	DRG-beskrivelse	Enhedsomkostning [DKK]
Diarré (grad 1-2)	65,6 %	23,2 %	Ingen omkostning	-	0
Diarré (grad 3-4)	5,2 %	1,9 %	06MA14	Andre sygdomme i fordøjelsesorganerne, pat. mindst 18 år	22.789
Kvalme (grad 1-2)	61,5 %	14,8 %	01MA98	Ambulant besøg	3.353
Kvalme (grad 3-4)	0,0 %	0,0 %	01MA98	Ambulant besøg	3.353
Opkast (grad 1-2)	38,5%	12,3%	01MA98	Ambulant besøg	3.353
Opkast (grad 3-4)	3,1 %	0,6 %	06MA14	Andre sygdomme i fordøjelsesorganerne, pat. mindst 18 år	22.789
Blødning (grad 3-4)	2,1 %	2,6 %	06MA05	Blødning fra mave-tarmkanal, pat. mindst 18 år, m. kompl. bi-diag.	28.340
Urinvejsinfektion (grad 1-4)	6,3 %	9,0 %	01MA98	Ambulant besøg	3.353
Helvedesild (grad 1-4)	1,0 %	1,9 %	01MA98	Ambulant besøg	3.353

### 3.3.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har ikke medtaget omkostninger til efterfølgende behandlinger.

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet forventer, at en del patienter i behandling med fedratinib vil ønske at skifte til behandling med ruxolitinib pga. generende gastrointestinale bivirkninger (se afsnit 2.8). Medicinerådet estimerer, at dette vil være tilfældet for ca. 25 % af patienterne i behandling med fedratinib. Skiftet til ruxolitinib vil ikke være at betragte som en andenlinjebehandling, da disse patienter stadig vil have effekt af fedratinib, og skiftet



derved foretages for at forsøge at undgå de specifikke gastrointestinale bivirkninger og samtidig opretholde effekten af behandlingen. Denne antagelse inkorporeres i Medicinrådets hovedanalyse, hvormed 25 % af patienterne, der starter behandling med fedratinib, antages at ophøre med behandlingen og i stedet starte i behandling med ruxolitinib. Denne antagelse har kun indflydelse på omkostningerne som følge af forskelle i omkostninger beskrevet i afsnit 3.3.1, 3.3.2 og 3.3.3, da Medicinrådet antager, at den samlede overlevelse og behandlingsslængde er den samme ved fedratinib og ruxolitinib.

### 3.3.5 Patientomkostninger

Ansøger har i sin indsendte analyse ikke medregnet patientomkostninger, da patienttid vurderes at være den samme, uanset om patienten behandles med fedratinib eller ruxolitinib.

#### Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser om patientomkostninger. Der er i Medicinrådets hovedanalyse foretaget en ændring af ansøgers analyse, således at patienter har et ekstra monitoreringsbesøg i opstartsperioden, såfremt de behandles med fedratinib. Her vurderes det dog rimeligt ikke at tage højde for den implicerede forskel i patientomkostninger, da indvirkningen på analysens resultat er minimal.

## 3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Ændringer, som Medicinrådet har foretaget i ansøgers indsendte model, kan ses i Tabel 14.

**Tabel 13. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Lægemidler inkluderet i model	Fedratinib Ruxolitinib Loperamid	Fedratinib Ruxolitinib Loperamid Ondansetron	Afsnit 3.31
Monitoreringsbesøg	Fedratinib: 1 gang månedligt Ruxolitinib: 1 gang månedligt	Fedratinib: 5 besøg måned 1-4, hver 3. måned efterfølgende. Ruxolitinib: 4 besøg måned 1-4, hver 3. måned efterfølgende	Afsnit 3.3.2
Bivirkningsomkostninger	Hver bivirkningsomkostning base-	Hver bivirkning til-lægges den mest pas-sende DRG-takst ud	Afsnit 3.3.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
	res på DRG-taksten <i>Forgiftning og toksisk virkning af lægemiddel</i>	fra en klinisk vurdering	
Efterfølgende behandling	Ingen efterfølgende behandling	Antages, at 25 % af patienter, der behandles med fedratinib, skifter over til ruxolitinib.	Afsnit 3.3.5

## 3.5 Resultater

### 3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse viser, at ibrugtagning af fedratinib fremfor ruxolitinib resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] pr. patient. Udføres analysen med AIP bliver resultatet ca. 272.693 pr. patient. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 15.

**Tabel 14. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med ruxolitinib, diskonterede tal**

	Fedratinib	Ruxolitinib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	68.195	55.253	12.942
Efterfølgende behandling*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* Medicinrådet estimerer, at ca. 25 % af patienterne, der starter behandling med fedratinib, vil skifte til behandling med ruxolitinib for at undgå specifikke bivirkninger, hvorved omkostningen til efterfølgende behandling afspejler den andel, der behandles med ruxolitinib. Lægemiddelomkostningerne for fedratinib er tilsvarende nedskrevet for de 25 % af patienterne, der stopper med fedratinib.

### 3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Selvom ekstrapoleringskurven, der følger en generaliseret gammafordeling, blev vurderet mest klinisk plausibel i afsnit 3.2, vurderer Medicinrådet stadig, at der er betragtelig usikkerhed om, hvilken kurve der er mest korrekt at anvende, og dermed usikkerhed omkring den faktiske behandlingslængde. Som følge deraf præsenteres følsomhedsanalyser, hvor de andre ekstrapoleringskurver anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Resultaterne af de foretagne følsomhedsanalyser kan findes i Tabel 16.



**Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen			██████████
Behandlingslængde	Gompertz ekstrapoleringskurve anvendes	Usikkerhed om faktisk behandlingslængde	██████████
Behandlingslængde	Log-logistisk ekstrapoleringskurve anvendes	Usikkerhed om faktisk behandlingslængde	██████████

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der i år 1 er 40 patienter, som er kandidater til behandling med enten ruxolitinib eller fedratinib, hvor dette antal forventes at stige med 40 patienter årligt de efterfølgende år. Såfremt fedratinib anbefales, estimeres det, at 15 % af patientpopulationen vil starte behandling med fedratinib i år 1. Fra år 2 og frem estimeres det, at 50 % af patienterne vil blive behandlet med fedratinib.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser om patientantal, men ændrer andelen, der antages at blive behandlet med fedratinib, med det formål at vise budgetkonsekvenserne, såfremt fedratinib er det billigste alternativ af de to præparater, som umiddelbart ville resultere i en markedsandel på 100 %. Dog er der her antaget en 75 % markedsandel fra år 1-5 i ved anbefaling, på baggrund af vurderingen om, at 25 % af patienterne vil skifte over til ruxolitinib som følge af bivirkninger beskrevet i afsnit 2.8. Antal nye patienter med disse antagelser fremgår af Tabel 17.

**Tabel 16. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Fedratinib	30	60	90	120	150
Ruxolitinib	10	20	30	40	50
<b>Anbefales ikke</b>					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Fedratinib	0	0	0	0	0
Ruxolitinib	40	80	120	160	200

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af fedratinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 18.

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

**Tabel 17. 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

Fedratinib bliver i denne rapport vurderet til behandling af patienter med myelofibrose med symptomgivende splenomegali eller andre sygdomsrelaterede symptomer.

Ruxolitinib er i dag standardbehandling i dansk klinisk praksis til denne patientgruppe. Ruxolitinib er ikke vurderet af Medicinerådet, men er anbefalet af KRIS til patientgruppen i 2014. Derfor bemærker Medicinerådet, at den potentielle omkostningseffektivitet af fedratinib beror på en antagelse om, at ruxolitinib er omkostningseffektiv i sammenligning med ikke at modtage nogen behandling. Dette er ikke muligt at vurdere, da den indsendte dokumentation kun sammenligner forskelle i effekt mellem fedratinib og ruxolitinib.

Fedratinib er ikke sammenlignet direkte med ruxolitinib i et klinisk studie. I stedet har Medicinerådet taget udgangspunkt i en indirekte sammenligning af placebokontrollerede studier af fedratinib og ruxolitinib. Data fra denne analyse indikerer, at der ikke er nogen betydende forskelle mellem effekten af fedratinib og ruxolitinib ift. symptomlindring og reduktion i patienternes miltvolumen. Studiet af fedratinib har ikke tilstrækkelig opfølgningstid til at dokumentere en effekt på den samlede overlevelse overfor placebo, i modsætning til ruxolitinib, hvor der er dokumenteret en forlænget medianoverlevelse



på ca. 15 måneder efter 5 års opfølgningstid. Fedratinib og ruxolitinib har overordnet set en sammenlignelig sikkerhedsprofil. De hyppigste bivirkninger af grad 3-4 er anæmi og trombocytopeni, og desuden medfører begge lægemidler en øget infektionsrisiko. Dette er umiddelbart klasseeffekter af JAK-hæmmere. Fedratinib medfører umiddelbart flere gastro-intestinale bivirkninger af mildere grad (grad 1-2), hvilket delvist kan imødekommes med profylaktisk eller symptomatisk behandling. Desuden er fedratinib muligvis forbundet med en lille risiko for udvikling af alvorlige neurologiske symptomer associeret med tiaminmangel, hvorfor patienternes tiaminniveauer skal monitoreres under behandling med fedratinib. Medicinrådet vurderer, at fedratinib kan medføre andre og eventuelt flere behandlingskrævende bivirkninger end ruxolitinib, men betragter samlet set de to behandlinger som lige sikre.

Ansøger har antaget, at den kliniske effekt af fedratinib er sammenlignelig med ruxolitinib, og har derfor indsendt en omkostningsminimeringsanalyse i stedet for en cost-utility-analyse. De inkrementelle omkostninger ved anvendelse af fedratinib er hovedsageligt drevet af forskellen i lægemiddelomkostninger mellem denne og ruxolitinib. Behandlingslængden er for begge lægemidler baseret på data fra ruxolitinib, da der er væsentlig længere opfølgningstid på disse data. Da der ikke er dokumenteret forskelle i kliniske effekter mellem lægemidlerne, vurderer Medicinrådet, at dette er passende. Valg af ekstrapoleringskurve for behandlingslængden af fedratinib og ruxolitinib har som følge deraf betydning for analysens resultat. Det blev her vurderet, at kurven, der følger en generaliseret gammafordeling, var mest klinisk plausibel, men som følge af usikkerheden omkring den faktiske behandlingslængde, blev betydningen for resultatet belyst i følsomhedsanalyser, hvor alternative ekstrapoleringskurver anvendes. Det blev her fundet, at anvendelse af alternative ekstrapoleringskurver havde minimal betydning for størrelsen af de inkrementelle omkostninger. Fedratinib og ruxolitinib har som tidligere nævnt ikke identiske bivirkningsprofiler. Medicinrådet tager højde for forskellene i bivirkningsprofilerne ved at inddrage omkostninger til behandling og overvågning af de forventede bivirkninger i omkostningsminimeringsanalysen.

Yderligere bemærker Medicinrådet, at den potentielle omkostningseffektivitet af fedratinib beror på en antagelse om, at ruxolitinib er omkostningseffektiv i sammenligning med ikke at modtage nogen behandling. Dette er ikke muligt at vurdere, da den indsendte dokumentation kun sammenligner forskelle i effekt mellem fedratinib og ruxolitinib.



## 6. Referencer

1. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: genetic characteristics and the emerging therapeutic landscape. *Cancer research*. 2021;
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. 2017.
4. Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, Talpaz M. A provider’s guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Reviews*. 2021;45(April 2020):100691.
5. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680–92.
6. 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*. 2020;12(12):1–17.
7. Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Syg-domme. Dansk Database for Kroniske Myelo- proliferative Neoplasier, Årsrapport 2020. 2021.
8. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(4):392–7.
9. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood reviews*. 2019;36:70–87.
10. European Medicines Agency (EMA). Inrebic - Summary of Product Characteristics. 2021.
11. European Medicines Agency (EMA). Jakavi - Summary of Product Characteristics. 2021.
12. Harrison C, Kiladjan J-J, Verstovsek S, Vannucchi A, Mesa R, Reiter A, et al. MPN-164: Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) in Patients Treated with Fedratinib as First-Line Myelofibrosis (MF) Therapy and after Prior Ruxolitinib (RUX): Results from the JAKARTA and JAKARTA2 Trials. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* [internet]. 2021;21:S356. Tilgængelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S215226502101822X>



13. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Passamonti F, Zweegman S, et al. Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial. *HemaSphere*. 2021;5(5):e553.
14. 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 Oncology*. 2015;1(5):643–51.
15. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, Mishchenko E, Drummond MW, Jourdan E, et al. Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis (MF): Updated Results from the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Trial. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):10–2.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Inrebic. 2020.
17. 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.
18. 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. *The New England journal of medicine*. 2012;366(9):787–98.
19. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu R V., Zachee P, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *The Lancet Haematology*. 2017;4(7):e317–24.
20. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano J V, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):55.
21. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(25):4047–53.
22. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):156.
23. Mesa RA, Kiladjian J-J, Verstovsek S, Al-Ali HK, Gotlib J, Gisslinger H, et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of





- myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. *Haematologica*. 2014;99(2):292–8.
24. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillat A, Hussein K, Niblack J, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leukemia research*. 2009;33(9):1199–203.
  25. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano J V, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1285–92.
  26. 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.
  27. 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 oncology*. 2018;4(5):652–9.
  28. 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. *The Lancet Haematology*. 2018;5(2):e73–81.
  29. 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*. 2015;100(9):1139–45.
  30. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia [internet]*. 2016 [citeret 1. marts 2022];30(8):1701. Tilgjengelig fra: [/pmc/articles/PMC5399157/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/265399157/)
  31. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste ID2013\_033. [citeret 1. marts 2022]; Tilgjengelig fra: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)
  32. European Medicines Agency (EMA). *Jakavi - Summary of Product Characteristics*. 2021.
  33. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano J v, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*



Society of Clinical Oncology [internet]. 2013;31(10):1285–92. Tilgængelig fra:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423753>



## 7. Sammensætning af fagudvalg

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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Indstillet som formand af Dansk Hæmatologisk Selskab og Region Midtjylland samt udpeget som medlem af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Gitte Thomsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Andreja Dimitrijevic <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lene Udby <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Bo Kok Mortensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Andreas Brønden <i>1. reservelæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mette Munk <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Michael Olsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Annette Johansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3.sal.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. april 2022	Godkendt af Medicinrådet.