

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Inrebic (fedratinib)

## Indikation

Inrebic är indicerat för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytomi myelofibros som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva eller har behandlats med ruxolitinib.

Den aktuella utvärderingen är begränsad till den patientgrupp som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva.

## Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Inrebic
Aktiv substans	Fedratinib
ATC-kod	L01XE57
Beredningsform	Orala kapsel
Företag	Celgene AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-10-20
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Myelofibros
Relevant jämförelsealternativ	Jakavi (ruxolitinib)
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	158 miljoner kr (avser 2020)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Inrebic	100 mg	120 kapslar	36 454,26	37 229,60

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1201/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

## Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP<sup>1</sup> eller AUP<sup>2</sup></b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

## Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

## Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

<sup>1</sup> Apotekets inköpspris

<sup>2</sup> Apotekets utförsäljningspris

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### **Förslag till beslut**

Bifall med begränsning och villkor

### **Begränsningstext**

Subventioneras endast för patienter som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva.

### **Villkorstext**

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Myelofibros är en sällsynt form av blodcancer som kännetecknas av ärrvävnad i benmärgen (fibros) och förstörd mjälte (splenomegali).
- Inrebic är indicerat för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symptom hos vuxna patienter med primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytomi myelofibros som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva eller har behandlats med ruxolitinib.
- Då företaget endast kommit in med underlag för patienter som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva har TLV endast prövat subventionen för denna patientgrupp.
- Fedratinib är en kinashämmare med aktivitet mot Janus-associerad kinas 2 (JAK2). Fedratinib dämpar aktiviteten i den s.k. JAK/STAT-signaleringsvägen, vilket hämmar proliferation av cancercellerna.
- TLV bedömer i likhet med företaget att det relevanta jämförelsealternativet är ruxolitinib.
- Effekt och säkerhet av Inrebic har undersökts i JAKARTA, en randomiserad, placebo-kontrollerad fas 3-studie. Indirekta jämförelser har gjorts mot data för ruxolitinib från fas 3-studierna COMFORT-I och COMFORT-II.
- De indirekta jämförelserna visar totalt sett inga statistiskt säkerställda skillnader i effekt mellan fedratinib och ruxolitinib mätt som reduktion av mjältstorlek och symptomminskning.
- TLV bedömer därför att den kliniska effekten av fedratinib och ruxolitinib (Jakavi) är jämförbar.
- Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedömts vara jämförbar mellan Inrebic och Jakavi baseras den hälsoekonomiska analysen på en kostnadsminimeringsanalys.
- I företagets grundscenari är kostnaden för Inrebic lägre än den för Jakavi.
- TLV beräknar ett kostnadsspann för Jakavi baserat på dosen 30 respektive 31 mg per dag. I TLV:s grundscenari ligger kostnaden för Inrebic inom kostnadsspannet för Jakavi. Vid antagande om dosen 30 mg för Jakavi är kostnaden för Inrebic endast marginellt högre än den för Jakavi. TLV bedömer därför att kostnaden för Inrebic är rimlig.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter med patientgrupp som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva.

# 1 Innehållsförteckning

---

<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Myelofibros.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>21</b>
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	21
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>24</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	24
4.2	TLV:s grundscenario.....	25
4.3	Budgetpåverkan.....	26
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	26
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>26</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	26
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	26
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>27</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	27
6.2	Författningstext m.m. ....	27
6.3	Praxis.....	27
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>Bilagor.....</b>	<b>31</b>
8.1	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	31

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Myelofibros<sup>3</sup>

Myelofibros är en sällsynt form av blodcancer som kännetecknas av ärrvävnad i benmärgen (fibros) och förstorad mjälte (splenomegali). Den ingår i en grupp av sjukdomar som kallas myeloproliferativa neoplasier. Andra exempel på sjukdomar i denna grupp är polycytemia vera, PV (med en överproduktion av erythrocyter), och essentiell trombocytemi, ET (med en överproduktion av trombocyter). I 10-15 procent av fallen börjar myelofibros som PV eller ET och kallas då sekundär myelofibros. Övriga fall benämns primär myelofibros.

Orsaken till myelofibros är inte helt klarlagd, men överaktivering av den s.k. JAK-STAT<sup>4</sup>-signalvägen (JAK = Januskinas) har visats spela en viktig roll. Specifika mutationer i gener som kodar för proteiner i JAK-STAT-signalvägen, såsom JAK2, har påvisats i majoriteten av patienter med myelofibros. Men signalvägen antas vara överaktiverad även i de fall där ingen sådan mutation har kunnat identifieras.

Vid sjukdomen myelofibros sker en kraftig ökning av mängden bindväv i benmärgsrummet. När detta leder till att produktionen av framför allt röda blodkroppar minskar i benmärgen försöker kroppen kompensera detta genom att starta produktion av röda blodkroppar i mjälten och levern, som då tillväxer och blir förstorade. Mjälten växer också på grund av ökad bindvävsbildning.

Vanliga symtom vid myelofibros är anemi, samt symtom relaterade till den förstorade mjälten, som obehag och smärta i buken samt tidig mättnadskänsla. Allmänsymtom som svettningar, viktnedgång och trötthet förekommer också. Patienterna har en förhöjd trombosrisk, och en svår komplikation är transformation till akut leukemi. Incidensen för primär myelofibros i Sverige är ca 90-100 fall per år<sup>5</sup>. Medianålder för diagnos är 71 år, men sjukdomen kan uppträda i alla åldrar.

Diagnosen baseras på specifikt benmärgsutseende i kombination med vissa karakteristiska blodavvikelser. Sjukdomsgraden vid diagnos klassificeras med hjälp av en poängmodell baserad på ålder, blodvärden och konstitutionella symtom. Högre poäng indikerar sämre prognos (0 poäng = låg risk, 1-2 poäng = intermediär risk,  $\geq 3$  poäng = hög risk). Medianöverlevnaden hos högriskgruppen är 2,3 år, omkring 4 år vid 2 poäng, 7,4 år vid 1 poäng och 14,6 år i lågriskgruppen.

### 2.2 Läkemedlet

Läkemedlet Inrebic innehåller den aktiva substansen fedratinib och fick marknadsgodkännande i Europa 8 februari 2021. Inrebic är klassat som sär-läkemedel.

#### 2.2.1 Indikation

Inrebic är indicerat för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytemi myelofibros som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva eller har behandlats med ruxolitinib.

---

<sup>3</sup> Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Peter Johansson: Myelofibros (2020-10-30). Available: [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se)

<sup>4</sup> STAT = signal transducer and activator of transcription

<sup>5</sup> Enligt Nationellt kvalitetsregister för Myeloproliferativa Neoplasier

## 2.2.2 Verkningsmekanism

Fedratinib är en kinashämmare med aktivitet mot Janus-associerad kinas 2 (JAK2) och FMS-liknande tyrosinkinasa 3 (FLT3). Fedratinib är en JAK2-selektiv hämmare med högre hämmande aktivitet för JAK2 än familjemedlemmarna JAK1, JAK3 och TYK2. Fedratinib är inte specifik för muterade former av JAK2 utan verkar genom att hämma all JAK2-aktivitet. Fedratinib dämpar aktiviteten i den s.k. JAK-STAT-signaleringsvägen. Detta hämmar i sin tur proliferation av cancercellerna.

## 2.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Inrebic ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Patienter som står på behandling med ruxolitinib måste, innan de påbörjar behandling med Inrebic, trappa ned och sluta ta ruxolitinib i enlighet med forskrivningsinformationen för ruxolitinib.

Baslinjetestning av tiamin- (vitamin B1) nivåer, fullständig blodkroppsräkning, leverfunktionstester, amylas/lipas, blodurea (BUN) och kreatinin ska genomföras innan behandling med Inrebic påbörjas, regelbundet under behandlingen och på klinisk indikation. Inrebic-behandling ska inte påbörjas hos patienter med tiaminbrist förrän tiaminnivåerna har korrigerats. Behandling med Inrebic rekommenderas inte hos patienter med ett trombocytvärde vid baslinjen under  $50 \times 10^9 /l$  och  $ANC^6 < 1,0 \times 10^9 /l$ .

Den rekommenderade dosen av Inrebic är 400 mg en gång dagligen. Behandlingen kan fortgå så länge patienter får en klinisk nytta. Dosjusteringar bör övervägas för hematologiska och icke-hematologiska toxiciteter. Inrebic ska sättas ut hos patienter som inte tolererar en dos på 200 mg dagligen.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsmöjligheterna vid myelofibros är begränsade och huvudsakligen inriktade på symtomlindring. Stamcellstransplantation är den enda botande behandlingen. Men få patienter är kandidater för detta på grund av ålder och komorbiditet. Sedan 2013 är ruxolitinib (Jakavi), en JAK-hämmare<sup>7</sup>, godkänt av EU för behandling av myelofibros.

Behandlingsrekommendationerna nedan är tagna från det nationella vårdprogrammet för myeloproliferativ neoplasi (MPN)<sup>8</sup>.

Behandling av myelofibros (MF) syftar till att bota sjukdomen i utvalda patientgrupper genom allogen stamcellstransplantation (allo-SCT), minska MF-relaterade symtom (anemi, splenomegali, konstitutionella symtom) samt minska risken för komplikationer (trombos, blödning, transformation). Behandlingen styrs i hög grad av riskstratifiering, MF-relaterade symtom och samsjuklighet.

Primär och sekundär myelofibros behandlas enligt samma principer baserade på riskstratifiering och symtom. Behandlingsrekommendationerna sammanfattas i figuren nedan (figur 1).

<sup>6</sup> ANC = absoluta neutrofilantalet (absolute neutrophil count)

<sup>7</sup> Ruxolitinib hämmar JAK1 och JAK2

<sup>8</sup> Regionala cancercentrum i samverkan *Myeloproliferativ neoplasi (MPN), Nationellt vårdprogram 2021-01-14*

Figur 1. Behandlingsrekommendationer enligt det nationella vårdprogrammet för myeloproliferativ neoplasia (MPN).

### Rekommendationer

- Behandlingsval vid myelofibros baseras på riskstratifiering, symtom och samsjuklighet. Primär och sekundär myelofibros behandlas enligt samma principer.
- Primär myelofibros bör riskstratifieras enligt IPSS vid diagnos och DIPSS vid uppföljning. MYSEC-PM används för riskstratifiering av sekundär myelofibros.

#### Lågrisk och intermediärrisk-1:

- Vid asymtomatisk sjukdom: observation.
- Vid symtomgivande splenomegali eller konstitutionella symtom: hydroxyurea. (+++)  
Vid uttalad splenomegali kan ruxolitinib övervägas. (++)
- Vid proliferativ sjukdom och låg fibrosgrad kan IFN-alfa övervägas. (+)
- Allo-SCT bör övervägas för intermediärrisk-1 med högriskkriterier (se 10.4.9). (++)

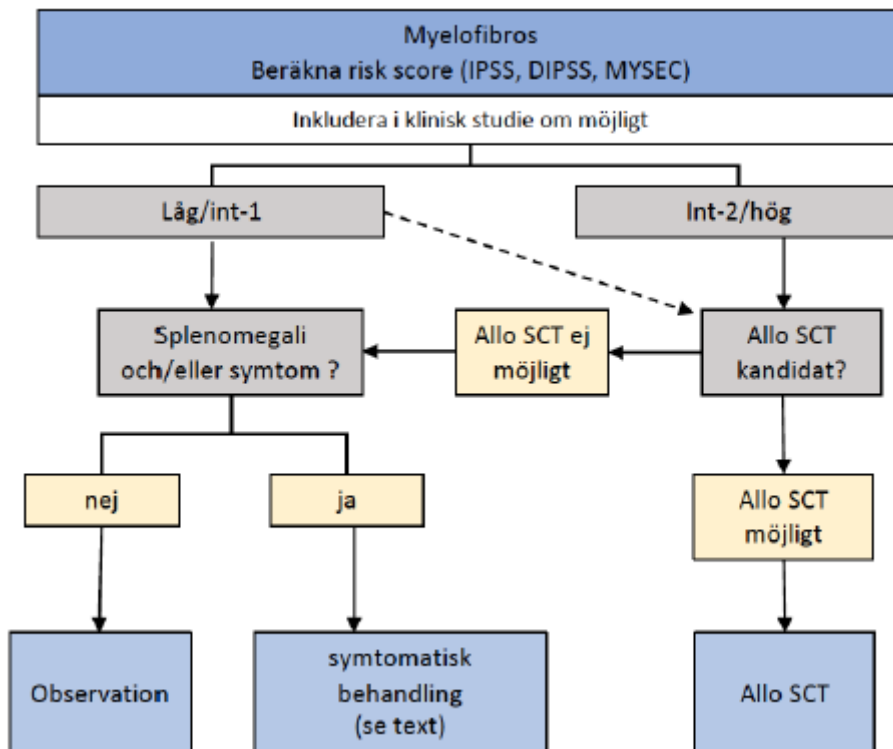
#### Intermediärrisk-2 eller högrisk:

- Allo-SCT rekommenderas förutsatt att ålder och samsjuklighet tillåter. (+++)
- Om allo-SCT inte är aktuell rekommenderas behandling med ruxolitinib. (++++)

Evidensgradering: (++++) starkt vetenskapligt underlag, (+++) måttligt starkt vetenskapligt underlag, (++) begränsat vetenskapligt underlag, (+) otillräckligt vetenskapligt underlag  
Allo-SCT = allogen stamcellstransplantation

Den grundläggande behandlingsstrategin illustreras i nedanstående figur (figur 2). Den efterföljande texten innehåller delar ur vårdprogrammet som handlar om den aktuella indikationen (behandling av splenomegali och/eller konstitutionella symtom).

**Figur 2. Grundläggande behandlingsstrategi vid myelofibros enligt det nationella vårdprogrammet för myeloproliferativ neoplasia (MPN).**



Allo SCT = allogena stamcellstransplantation

### Symtomatisk behandling av splénomegali och/eller konstitutionella symtom

Hydroxyurea är förstahandsval för lågrisk- och intermediärrisk-1 med symtomgivande splénomegali eller konstitutionella symtom. IFN-alfa kan övervägas i den hyperproliferativa fasen av sjukdomen vid låg fibrosgrad och frånvaro av uttalad splénomegali.

Intermediärrisk-2 eller högrisk MF bör behandlas med ruxolitinib. Ruxolitinib kan övervägas till intermediärrisk-1 med uttalad splénomegali, men det bör påpekas att läkemedelssubvention för denna indikation saknas. Ruxolitinib är en JAK1/JAK2-hämmare som verkar genom att hämma JAK-STAT-signaleringsvägen.

Splenektomi och strålning mot mjälten bör mot bakgrund av hög komplikationsrisk endast övervägas vid svåra splénomegalirelaterade symtom, där tillgängliga läkemedelsbehandlingar inte har effekt.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger ruxolitinib som det enda relevanta jämförelsealternativet. Företaget motiverar detta val med följande text, baserad på utlåtande från en klinisk expert och det nationella vårdprogrammet:

Splenektomi skall bara övervägas i de mycket sällsynta fall då patienter har allvarlig splenomegali och inte har svarat på hydroxyurea, IFNa eller ruxolitinib. Dessa ovanliga patienter måste också bedömas klara av att genomgå kirurgi. Baserat på rådande behandlingsriktlinjer och överlappande indikationer mellan fedratinib och ruxolitinib förväntas introduktionen av fedratinib inte ändra fördelningen av nuvarande behandlingsalternativ, utöver att en ny JAK-hämmare erbjuds som alternativ till den existerande ruxolitinib. I Sverige är den enda potentiellt botande behandlingen för myelofibros allogent stamcellstransplantation (ASCT). Men den är bara lämplig för personer som klarar av att genomgå en sådan behandling förknippad med hög morbiditet och mortalitet. I Sverige är ASCT en möjlighet för transplanterbara patienter kategoriserade som intermediärrisk-2 eller högrisk. Patienter som inte är lämpliga för ASCT behandlas endast med symptomatisk behandling. Ruxolitinib är den enda godkända JAK-hämmaren och används som standardbehandling av patienter med myelofibros i Sverige. Fedratinib föreslås placeras i samma position som ruxolitinib bland vårdprogrammets behandlingsalternativ. Fedratinib skulle därmed erbjuda ytterligare en JAK-hämmare för läkare att använda vid behandling av myelofibros med sjukdomsrelaterad splenomegali eller symptom, som ett alternativ till ruxolitinib.

#### TLV:s bedömning

TLV bedömer att det vetenskapliga underlaget som företaget presenterat gäller enbart för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros. I denna grupp instämmer TLV i att ruxolitinib är det relevanta jämförelsealternativet.

Företaget har inte inkommit med underlag för patienter med lågrisk eller intermediärrisk-1 myelofibros.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av fedratinib (Inrebic) hos patienter med myelofibros (MF) som tidigare inte behandlats med ruxolitinib (en JAK-hämmare) har studerats i fas 3-studien JAKARTA. I denna randomiserade studie jämfördes fedratinib med placebo hos patienter med intermediär-2 eller högrisk primär myelofibros, post-polycytemia vera (PV) myelofibros och post-essentiell trombocytomi (ET) myelofibros med splenomegali. Denna studie utgör basen för företagens ansökan och ingick som en av två studier som låg till grund för det europeiska marknads godkännandet.

Som grund för marknads godkännandet låg också den enarmade fas 2-studien JAKARTA-2, som undersökte effekt och säkerhet av fedratinib i patienter som tidigare behandlats med ruxolitinib. JAKARTA-2 var en enarmad, öppen, fas 2-studie som utvärderade effekten av fedratinib 400 mg per dag i 97 patienter som tidigare behandlats med ruxolitinib. Denna studie har av företaget inkluderats i ansökan som stödande bevisning.

På grund av en misstänkt allvarlig biverkan, Wernickes encefalopati, avbröts studierna JAKARTA och JAKARTA-2 i november 2013. Kliniska studier av fedratinib återupptogs i augusti 2017 efter att en analys kommit fram till att det var osannolikt att fedratinib var orsak

till de fall av Wernickes encefalopati som observerats och att strategier för att minimera risken för denna eventuella biverkan hade implementerats. Att studierna avbröts resulterade i att data för PFS och OS saknas, liksom långtidsdata generellt.

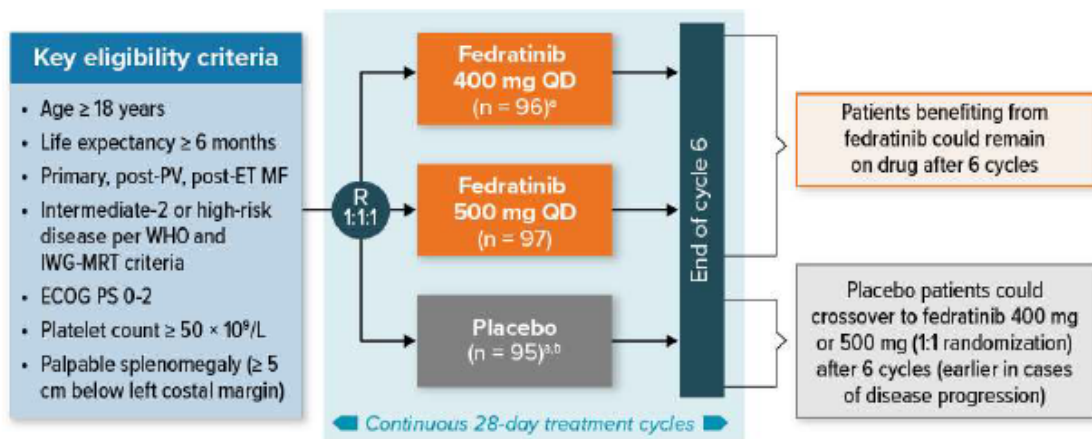
## JAKARTA

### Metod

JAKARTA var en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad fas 3-studie som jämförde 400 mg eller 500 mg fedratinib med placebo hos patienter med intermediär-2 eller högrisk primär MF, post-PV MF eller post-ET MF med splenomegali. Resultaten publicerades 2015<sup>9</sup>.

Det primära syftet med JAKARTA var att utvärdera effekten av 400 mg eller 500 mg oralt fedratinib dagligen jämfört med placebo på reduktion av mjältstorlek och bekräftat 4 veckor senare. Patienter (totalt antal 289 stycken) randomiserades (1:1:1) att erhålla fedratinib 400 mg, 500 mg eller placebo en gång dagligen under minst sex konsekutiva 28-dagars cykler och fram till sjukdomsprogression, relaps eller toxicitet (figur 3). Placebo användes som kontroll eftersom ruxolitinib inte var godkänt eller brett accepterat som standardbehandling då studien designades. Överkorsning (crossover) från placebo till fedratinib tilläts efter cykel 6 eller tidigare vid sjukdomsprogression. Crossoverpatienter randomiserades 1:1 till endera fedratinibdosen. Studien genomfördes vid 94 centra i 24 länder i Europa (2 centra i Sverige), Asien, Afrika, Nordamerika och Sydamerika och enrollerade patienter mellan december 2011 och september 2012. Samtliga patienter avbröt behandlingen i november 2013 (se det inledande stycket om kliniska studier).

Figur 3. JAKARTA studiedesign



ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ET = essential thrombocytopenia; IWG-MRT = International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment; MF = myelofibrosis; PV = polycythaemia vera; QD = once daily; WHO = World Health Organization.

<sup>a</sup> Based on the approval of fedratinib 400 mg once daily dose. Moving forward, the slides will only show data for the fedratinib 400 mg treatment arm.

<sup>b</sup> One patient in the placebo group was randomised but died before taking the first dose of medication.

Source: Adapted from Pardanani et al. (2015)<sup>29</sup>

<sup>9</sup> Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2015 Aug;1(5):643-51.

#### Primärt effektmått:

- Andel patienter med  $\geq 35\%$  reduktion av mjältstorleken (SVR; spleen volume reduction) bedömt med MRI<sup>10</sup> (eller CT<sup>11</sup> hos patienter med kontraindikation för MRI) vid slutet av behandlingscykel 6 (EOC6, end of cycle 6). En bekräftande undersökning med MRI/CT krävdes 4 veckor senare.

#### Sekundära effektmått:

- Symptom response rate (RR) enligt modifierad MF-SAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form):
  - Symptom RR definierat som andel patienter med  $\geq 50\%$  minskning av TSS (total symptom score) från baslinjen till slutet av cykel 6. TSS vid baslinjen var TSS-värdet veckan före randomisering eller veckan före en bedömning under pågående behandling.
  - TSS definierat som medelvärdet av "daily total score", vilket beräknades som summan av "daily scores" för de sex symptom som ingår i modifierad MF-SAF<sup>12</sup>.
- Total överlevnad (overall survival, OS)
- Progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS)
- Mjält-response rate (RR) om  $\geq 25\%$  SVR (RR25) vid slutet av cykel 6 och bekräftat 4 veckor senare.
- Duration av mjält svar.
- Kliniska och laboratoriemässiga händelser graderade enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.03.

#### Exploratoriska effektmått:

- Förändring i hälsorelaterad livskvalitet och nyttovärden enligt frågeformuläret EQ-5D-3L.

#### Patientkaraktäristika vid baslinjen

Studiepopulationen var generellt sett välbalanserad, se nedanstående tabell (Tabell 1).

---

<sup>10</sup> MRI = magnetröntgen (magnetic resonance imaging)

<sup>11</sup> CT = datortomografi (computed tomography)

<sup>12</sup> De symptom som ingår i modifierad MF-SAF är nattsvettningar, klåda, obehagskänsla i buken, tidig mättnadskänsla, smärta under revbenen på vänster sida, smärta i ben eller muskler

**Tabell 1. Baslinjekarakteristika i JAKARTA**

Variable	Fedratinib 400 mg (n = 96)	Fedratinib 500 mg (n = 97)	Placebo (n = 96)
Median age (range), years	63 (39-86)	65 (39-80)	66 (27-85)
Male, %	56.3	62.9	57.3
MF subtype, %			
Primary MF	64.6	64.9	60.4
Post-PV MF	25.0	25.8	28.1
Post-ET MF	10.4	9.3	11.5
IPSS risk status, %			
Intermediate-2	59.4	48.5	47.9
High	40.6	51.5	52.1
Previous hydroxyurea therapy, %	71.9	60.8	56.3
Median platelet count (range), × 10 <sup>9</sup> /L	221 (31-1155)	241 (23-873)	187 (52-1075)
Median haemoglobin (range), g/dL	10.7 (4.8-16.8)	9.8 (5.0-17.4)	10.1 (4.5-17.1)
Median palpable spleen length (range), cm	16 (5-40)	14 (4-32)	17 (5-40)
Median spleen volume (range), cm <sup>3</sup>	2,652 (316-6,430)	2,366 (388-8,244)	2,660 (662-7,911)
JAK <sup>V617F</sup> mutation status, %			
Positive	64.6	74.2	61.5
Negative	31.3	20.6	33.3
Missing	4.2	5.2	5.2

ET = essential thrombocytopenia; IPSS = International Prognostic Scoring System; JAK = Janus kinase; MF = myelofibrosis; PV = polycythaemia vera.

Source: Pardanani et al. (2015)<sup>29</sup>

78% av 400 mg gruppen och 77% av 500 mg gruppen fullföljde sex cykler av fedratinib.

## Resultat

### Reduktion av mjältstorlek

Studien uppnådde sitt primära effektmått, reduktion av mjältens storlek, angett som mjält-response rate (RR) vid slutet av behandlingscykel 6 (EOC6), med en reduktion som kvarstod 4 veckor senare. För ITT-populationen var mjält-RR vid EOC6 och bekräftat 4 veckor senare 36,5% i 400 mg armen och 40,2% i 500 mg armen jämfört med 1,0% i placeboarmen (Tabell 2).

Båda armarna med fedratinibbehandling visade kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ , 2-sidigt med en signifikansnivå = 0,025 för vardera jämförelsen).

Tabell 2. JAKARTA: mjält-response rate ( $\geq 35\%$  reduktion av mjältens storlek) vid slutet av behandlingscykel 6, bekräftat 4 veckor senare (intent-to-treat population)

EOC6	Placebo (N = 96)	Fedratinib	
		400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)
N (%)	1 (1.0)	35 (36.5)	39 (40.2)
(95% CI)	(0.0-3.1)	(26.8-46.1)	(30.4-50.0)
Difference	-	35.42	39.16
P value <sup>a</sup>	-	< 0.0001	< 0.0001
(97.5% CI of difference)	-	(24.2-46.7)	(27.8-50.6)

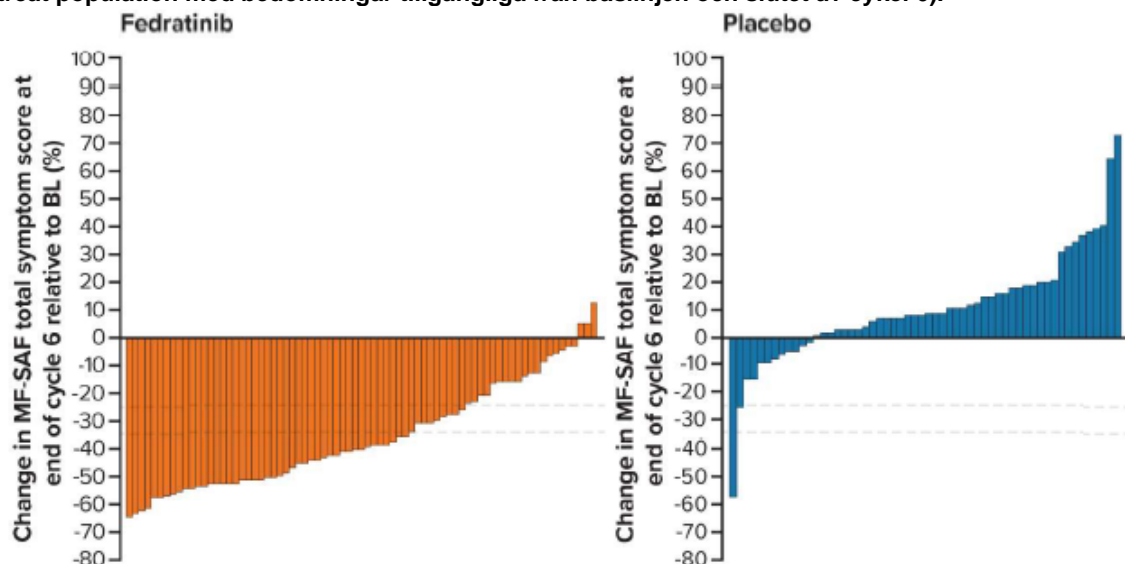
CI = confidence interval; EOC6 = end of Cycle 6; SVR = spleen volume reduction.

<sup>a</sup> P values were calculated based on the chi-square test comparing each fedratinib arm to the placebo arm; CIs were calculated using normal approximation.

Source: Celgene-BMS Data on File (2018)<sup>77</sup>

Nästan alla patienter (96%) i fedratinibgruppen hade en reduktion i mjältstorlek vid EOC6 medan tre fjärdedelar av patienterna (76%) i placebogruppen hade en ökad mjältstorlek vid samma tidpunkt (figur 4).

Figur 4. JAKARTA: % förändring i mjältstorlek från baslinjen vid slutet av behandlingscykel 6 (intent-to-treat population med bedömningar tillgängliga från baslinjen och slutet av cykel 6).



BL = baseline; EOC6 = end of Cycle 6; MF-SAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; SVR = spleen volume reduction.

<sup>a</sup> Patients with available percent change in spleen volume at EOC6.

Source: Celgene-BMS Data on File (2018)<sup>77</sup>

### Minskning av symptom

Studien uppnådde det sekundära effektmåttet minskning av symtomen, mätt med en skattningsskala för myelofibrossymtom (modifierad MF-SAF). Andelen patienter i ITT-populationen med TSS tillgängligt vid baslinjen som hade  $\geq 50\%$  minskning i TSS från baslinjen till EOC6 var 8,6% i placeboarmen, 40,4% i 400 mg armen och 34,1% i 500 mg armen (Tabell 3).

Båda armarna med fedratinibbehandling visade kliniskt meningsfulla och statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ , 2-sidigt med en signifikansnivå = 0,025 för vardera jämförelsen mot placebo).

**Tabell 3. JAKARTA: Symtomminskning visat som antal patienter med  $\geq 50\%$  minskning i TSS vid slutet av behandlingscykel 6 (intent-to treat population med data för TSS vid baslinjen tillgängliga).**

Response at the EOC6	Placebo (N = 81)	Fedratinib	
		400 mg (N = 89)	500 mg (N = 91)
n (%)	7 (8.6)	36 (40.4)	31 (34.1)
(95% CI)	(2.4-14.1)	(29.5-49.6)	(24.3-43.8)
Difference	-	31.33	25.83
P value <sup>a</sup>	-	< 0.0001	< 0.0001
(97.5% CI of difference)	-	(18.0-44.6)	(12.8-38.8)

CI = confidence interval; EOC6 = end of Cycle 6; MF-SAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS = total symptom score.

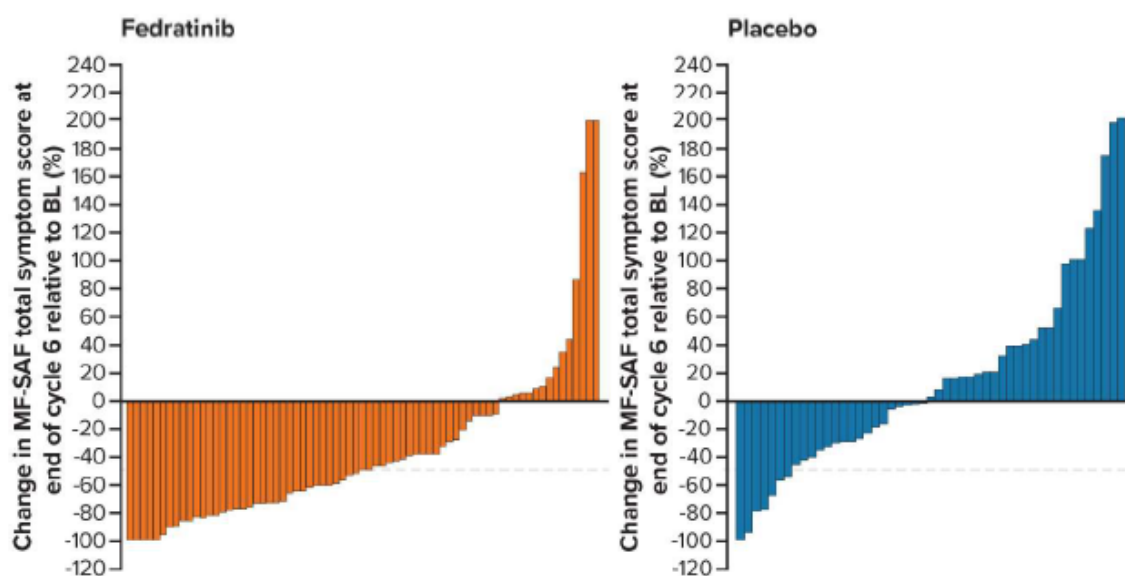
<sup>a</sup> P values were calculated based on the chi-square test comparing each fedratinib arm to the placebo arm; CIs were calculated using normal approximation.

Note: The TSS was defined as the average value of the daily total score, which was calculated as the sum of the daily scores of the 6 items of the MF-SAF: night sweats, pruritus (itching), abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain. Non-missing baseline TSS includes subjects with baseline TSS = 0.

Source: Celgene-BMS Data on File (2018)<sup>77</sup>

Nedanstående figur (figur 5) visar procentuell förändring i modifierad MF-SAF TSS vid EOC6 för patienter som behandlats med 400 mg fedratinib respektive placebo.

**Figur 5. JAKARTA: % förändring i TSS från baslinjen vid slutet av behandlingscykel 6 (MF-SAF)**



BL = baseline; EOC6 = end of Cycle 6; MF-SAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS = total symptom score.

Note: Patients with an evaluable baseline and  $\geq 1$  post-baseline assessment of TSS.

Sources: Celgene-BMS Data on File (2018)<sup>77</sup>; Pardanani et al. (2015)<sup>29</sup>

## PFS och OS

Som nämnts inledningsvis påverkades insamling av data för PFS och OS avsevärt av att studien avbröts. På begäran från TLV har företaget inkommit med data i form av ett konferensabstract<sup>13</sup>. Resultaten visade att fedratinib gav en signifikant förlängd PFS jämfört med placebo (median 23.2 vs 17.5 månader, HR 0.42 [95%CI 0.23, 0.76];  $P=0.004$ ), medan OS-data var omogna i båda behandlingsarmarna (HR 0.57 [0.30, 1.10];  $P=0.094$ ).

## **Biverkningar**

### ***Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén***

Den totala säkerhetsinformationen för Inrebic utvärderades hos 608 patienter som fick kontinuerliga doser med Inrebic i de kliniska fas 1-, 2- och 3-studierna.

### Primär eller sekundär myelofibros (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

I kliniska studier av patienter med primär myelofibros (MF), post-polycytemia vera myelofibros (post-PV MF) eller post-essentiell trombocytomi myelofibros (post-ET MF), som behandlades med Inrebic 400 mg (N = 203), inklusive patienter som tidigare exponerats för ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), var medianexponeringen 35,6 veckor (intervall 0,7 till 114,6 veckor) och medianantalet cykler (1 cykel = 28 dagar) som initierades var 9 cykler. Sextiotre procent av 203 patienter exponerades i 6 månader eller längre och 38 % i 12 månader eller längre.

Bland de 203 patienterna med MF som behandlades med en 400 mg dos av Inrebic i de kliniska studierna, var de vanligaste icke-hematologiska biverkningarna diarré (67,5 %), illamående (61,6 %) och kräkningar (44,8 %). De vanligaste hematologiska biverkningarna var anemi (99,0 %) och trombocytopeni (68,5 %) baserat på laboratorievärden. De vanligaste allvarliga biverkningarna hos MF-patienter som 10 behandlades med 400 mg var anemi (2,5 % baserat på rapporterade biverkningar och inte på laboratorievärden) och diarré (1,5 %). Permanent utsättning på grund av biverkning, oavsett orsak, förekom hos 24 % av patienterna som fick 400 mg Inrebic.

## **2.4.2 Indirekta jämförelser**

Det finns ingen studie som direkt jämför effekten av fedratinib och ruxolitinib vid myelofibros. Därför krävs en indirekt jämförelse mellan dessa läkemedel vad gäller effekt och säkerhet vid behandling av patienter med myelofibros som inte tidigare behandlats med JAK-hämmare.

Företaget har genomfört en systematisk litteratursökning för att identifiera relevanta studier. Utöver JAKARTA identifierades två studier som har en gemensam komparatorarm och därför kan användas i en förankrad (anchored) indirekt jämförelse. Båda var fas 3, randomiserade studier av patienter med intermediär-risk-2 eller högrisk primär MF, post-PV MF eller post-ET MF och trombocytvärde  $\geq 100 \times 10^9/L$ .

---

<sup>13</sup> Poster vid Virtual Conference of the European Hematology Association 2021, presenterat 9 juni (abstract S203, Claire Harrison et al).

#### COMFORT-I<sup>14</sup>

- Ruxolitinib jämfördes med placebo

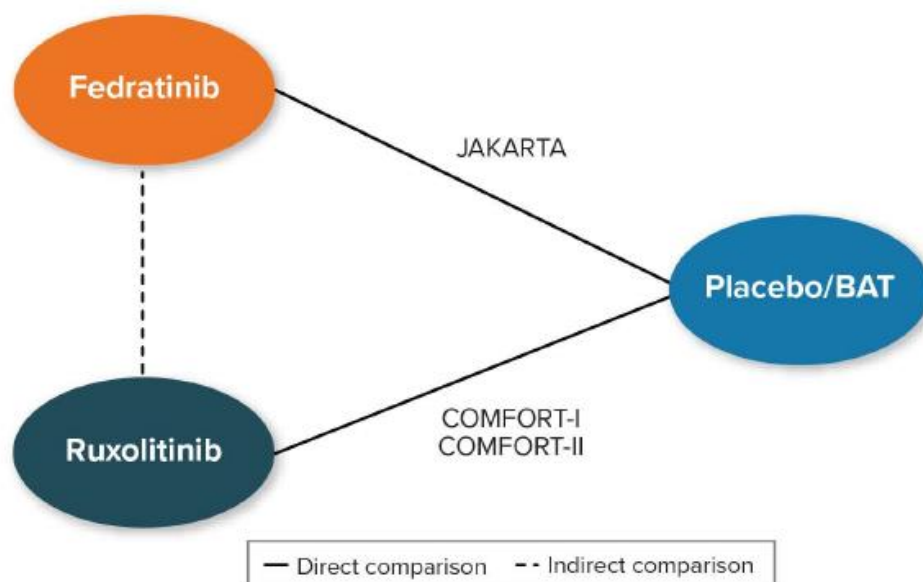
#### COMFORT-II<sup>15</sup>

- Ruxolitinib jämfördes med bästa tillgängliga terapi, BAT (best available therapy)

Förankrade indirekta jämförelser möjliggörs eftersom de ovan nämnda studierna har en gemensam kontrollarm: JAKARTA (placebo), COMFORT-I (placebo), COMFORT-II (BAT). BAT armen i COMFORT-II antas vara likvärdig med placebo, baserat på resultaten från publicerad analys<sup>16</sup>. I denna publikation jämfördes baslinjekarakteristika, respons vad gäller mjältens storlek och längd, patientrapporterade utfall och biverkningar från kontrollarmarna i COMFORT-I och COMFORT-II. Slutsatsen i publikationen (Mesa 2014) var att behandlingar som inte bestod av JAK-hämmare ledde till föga förbättring med avseende på splenomegali, symptom eller livskvalitet jämfört med placebo.

Ett nätverk där JAKARTA, COMFORT-I och COMFORT-II ingår visas i nedan (figur 6). Nätverket bygger på det ovan nämnda och motiverade antagandet att effekten av placebo och BAT är densamma<sup>15</sup>.

Figur 6. Nätverk baserat på studierna JAKARTA, COMFORT-I och COMFORT-II.



BAT = best available therapy.

Source: Celgene-BMS Data on File (2020)<sup>34</sup>

<sup>14</sup> Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):799-807.

<sup>15</sup> Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):787-98.

<sup>16</sup> Mesa RA, Kiladjian JJ, 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 Feb;99(2):292-8.

## Studiedesign

I tabellen nedan (tabell 4) sammanfattas studiedesignen i JAKARTA, COMFORT-I och COMFORT-II. Samtliga var randomiserade fas 3-studier. JAKARTA och COMFORT-I var båda dubbel-blinda, medan COMFORT-II var en öppen studie.

Inklusion av patienter med ECOG PS 3 i COMFORT-I och COMFORT-II anses inte problematiskt av företaget, eftersom det endast rör sig om ett fåtal patienter i dessa studier som hade ECOG PS 3 (7 st [2,3%] i COMFORT-I och 2 st [0,9%] i COMFORT-II).

Tabell 4. Sammanfattning av studiedesign i JAKARTA, COMFORT-I och COMFORT-II.

	JAKARTA	COMFORT-I	COMFORT-II
Phase	III	III	III
Design	RCT	RCT	RCT
Intervention (N)	Fedratinib 400 mg once daily (96) Fedratinib 500 mg once daily (97) (subjects with platelet count $\geq$ 50,000/ $\mu$ L were enrolled for both doses)	Ruxolitinib twice daily (155) ▪ 20 mg dose –baseline platelet count > 200,000/ $\mu$ L ▪ 15 mg dose – baseline platelet count between 100,000/ $\mu$ L and 200,000/ $\mu$ L	Ruxolitinib twice daily (146) ▪ 20 mg dose –baseline platelet count > 200,000/ $\mu$ L ▪ 15 mg dose –baseline platelet count between 100,000/ $\mu$ L and 200,000/ $\mu$ L
Comparator (N)	Placebo (96)	Placebo (154)	BAT <sup>a</sup> (73)
Location	Multi-centre <sup>b</sup>	US, Canada, and Australia	56 sites in 9 EU countries
Method of randomisation	1:1:1 ratio with no stratification	1:1 ratio with no stratification	2:1 ratio stratified by prognostic score at enrolment
Crossover	Yes, as per the protocol <sup>c</sup>	Yes, as per the protocol <sup>d</sup>	Yes, as per the protocol <sup>e</sup>

	JAKARTA	COMFORT-I	COMFORT-II
<b>Key inclusion/exclusion criteria</b>			
Treatment line	No previous JAK2 inhibitor treatment (73.4% of subjects received prior MF therapy - hydroxycarbamide was the most frequently used prior MF therapy among all subjects [71.9% in the fedratinib 400 mg arm and 56.3% in the placebo arm]) <sup>f</sup>	No previous JAK inhibitor treatment, resistant or refractory to/intolerant of/not a candidate for available therapy (67.1% and 56.5% of subjects had previous hydroxycarbamide in the ruxolitinib and placebo arms, respectively)	No previous JAK inhibitor treatment, not a candidate for stem cell transplantation (in the ruxolitinib arm, 75% of subjects had previous hydroxycarbamide and 0% radiotherapy, and in the BAT arm, 68% of subjects had previous hydroxycarbamide and 5% radiotherapy)
Platelet count	≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /L	≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L	≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L
Diagnosis	PMF, post-PV MF or post-ET MF	PMF, post-PV MF or post-ET MF	PMF, post-PV MF or post-ET MF
IPSS <sup>g</sup> score ≥ 2	Yes	Yes	Yes
ECOG PS	0, 1, or 2	0, 1, 2, or 3	0, 1, 2, or 3
Palpable spleen ≥ 5 cm	Yes	Yes	Yes

BAT = best available therapy; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET = essential thrombocythaemia; EU = European Union; IPSS = International Prognostic Scoring System; JAK = Janus kinase; JAK2 = Janus kinase 2; MF = myelofibrosis; PMF = primary myelofibrosis; PV = polycythaemia vera; RCT = randomised controlled trial; UK = United Kingdom; US = United States.

<sup>a</sup> 67% of subjects in the COMFORT-II BAT arm received at least 1 active treatment which included: antineoplastic agents (37 subjects [51%]), hydroxycarbamide (34 subjects [47%]), glucocorticoids (12 subjects [16%]), epoetin alpha (5 subjects [7%]), immunomodulators (5 subjects [7%]), purine analogues (4 subjects [6%]), androgens (3 subjects [4%]), interferons (3 subjects [4%]), nitrogen mustard analogues (2 subjects [3%]), and pyrimidine analogues (2 subjects [3%]).

<sup>b</sup> Includes 94 active sites across 24 countries (Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, France, Germany, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Lithuania, Poland, Portugal, Republic of Korea, Romania, Russian Federation, Singapore, South Africa, Spain, Sweden, Taiwan [Province of China], the UK, and the US).

<sup>c</sup> In JAKARTA, 71 subjects from the placebo arm were re-randomised to one of the fedratinib arms at crossover (10 before the end of Cycle 6).<sup>77</sup>

<sup>d</sup> In COMFORT-I, 111 subjects crossed over to ruxolitinib (median time to crossover of 41 weeks).<sup>99</sup>

<sup>e</sup> In COMFORT-II, 45 subjects crossed over to ruxolitinib (median time to crossover of 66 weeks).<sup>99</sup>

<sup>f</sup> Prior myelofibrosis therapies included: antineoplastic agents including hydroxycarbamide (186 subjects [64.4%]), an immunomodulatory agent including interferon (54 subjects [18.7%]), corticosteroids (22 subjects [10.4%]), platelet-reducing agent (19 subjects [9%]), other (12 subjects [5.7%]), hormone (8 subjects [3.8%]), and haematopoietic agent (1 subject [0.5%]).

<sup>g</sup> IPSS score calculation – 1 point for each of the following criteria: age > 65 years, white blood cell count > 25 × 10<sup>9</sup>/L, haemoglobin < 10 g/dL, peripheral blood blasts ≥ 1%, constitutional symptoms (weight loss and/or unexplained fever or excessive sweats).

Sources: Harrison et al. (2012)<sup>33</sup>; Celgene-BMS Data on File (2018)<sup>77</sup>; Verstovsek et al. (2012)<sup>32</sup>

Alla tre studierna tillät crossover från kontrollarmen till interventionsarmen. För båda effektmåtten (SVR och TSS-minskning) var det dock specificerat i den statistiska analysen av respektive studie att patienter som korsade över efter sjukdomsprogression klassificerades som icke-responders. Därför betraktas det som osannolikt att det faktum att patienter i kontrollarmen senare hade erhållit interventionsbehandlingen skulle påverka jämförelsen av dessa effektmått mellan armarna i dessa studier.

Minskning av mjältstorleken var det primära effektmåttet i alla studierna (JAKARTA, COMFORT-I och COMFORT-II). Det sekundära effektmåttet i JAKARTA (andel patienter med ≥ 50% minskning av TSS från baslinjen till slutet av vecka 24) ingick också i COMFORT-I, men inte i COMFORT-II.

Vissa skillnader i baslinjekarakteristika mellan studierna noterades också. Alla karakteristika som var obalanserade vid baslinjen var dock subgruppsanalyserade i JAKARTA och det förelåg konsekvent en fördel för fedratinib över placebo. Företaget drar slutsatsen att skillnaderna i baslinjekarakteristika sannolikt inte är effektmodifierare, vilket möjliggör en indirekt jämförelse med gängse metodik.

## **Resultat**

### Reduktion av mjältstorlek

Resultaten från den indirekta jämförelsen av andel patienter med  $\geq 35\%$  SVR från baslinjen till vecka 24 visas i tabellen nedan (tabell 5).

Fedratinib visade numeriskt bättre effekt vad gäller reduktion av mjältstorlek (högre andel patienter med  $\geq 35\%$  SVR). Beroende på vilken statistisk metod som användes uppnåddes i några fall statistisk signifikans. Skillnaden var ungefär 10% när resultaten från JAKARTA jämfördes med båda COMFORT-studierna, och var av jämförbar storlek när man utgick från ITT-populationen i JAKARTA respektive undergruppen av patienter med trombocytvärden  $\geq 100 \times 10^9/L$ .

I företagets matching-adjusted indirect comparison (MAIC) justerades för obalans vad gäller JAK2-mutationsstatus bland patienterna (muterat vs. vildtyp vs. okänt) mellan de tre studierna. Dock saknades möjlighet att justera för den andra effektmodifierande variabeln som identifierats, konstitutionella symtom vid baslinjen (ja eller nej).

Tabell 5. Fedratinib 400 mg versus ruxolitinib – indirekt jämförelse av reduktion av mjältstorlek.

Outcome	Analysis performed	JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II	
		PBO	400 mg FEDR	PBO	RUX	BAT	RUX
≥ 35% SVR from baseline to Week 24 (JAKARTA ITT population and no confirmation of response 4 weeks later)	No analysis performed (absolute responses)	1.0% (n = 1; N = 96)	46.9% (n = 45; N = 96)	0.7% (n = 1; N = 153)	41.9% (n = 65; N = 155)	0% (n = 0; N = 72)	31.9% (n = 46; N = 144)
	Bucher ITC			Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 4.6% [–8.3 to 17.4]		Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 13.9% [1.2-26.6]	
	MAIC using Bucher methodology <sup>a</sup>			Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 7.9% [–5.2 to 20.9]		Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 16.3% [3.5-29.0]	
	Frequentist NMA			Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 9.4% [–2.2 to 20.9]			
≥ 35% SVR from baseline to Week 24 (subgroup of the JAKARTA ITT population with platelet counts ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L and no confirmation of response 4 weeks later)	No analysis performed (absolute responses)	1.3% (n = 1; N = 77)	48.8% (n = 40; N = 82)	0.7% (n = 1; N = 153)	41.9% (n = 65; N = 155)	0% (n = 0; N = 72)	31.9% (n = 46; N = 144)
	Bucher ITC			Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 6.2% [–7.4 to 19.8]		Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 15.5% [2.1-29.0]	
	MAIC using Bucher methodology <sup>a</sup>			Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 10.4% [–3.2 to 24.1]		Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 18.5% [5.1-31.9]	
	Frequentist NMA			Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 11.0% [–1.4 to 23.4]			
	MAIC using frequentist NMA methodology <sup>a</sup>			Δ 400 mg FEDR–RUX [95% CI]: 14.7% [2.4-27.1]			

BAT = best available therapy; CI = confidence interval; FEDR = fedratinib; ITC = indirect treatment comparison; ITT = intent-to-treat; JAK2 = Janus kinase 2; MAIC = matching-adjusted indirect comparison; NMA = network meta-analysis; PBO = placebo; Δ 400 mg FEDR–RUX = risk difference between fedratinib and ruxolitinib; RUX = ruxolitinib; SVR = spleen volume reduction.

<sup>a</sup> Adjustment made for JAK2 status at baseline.

Source: Celgene-BMS Data on File (2020)<sup>34</sup>

### Minskning av symptom mätt som TSS, total symptom score

Resultaten från den indirekta jämförelsen avseende andelen patienter med ≥ 50% minskning i TSS från baslinjen till vecka 24 visas i nedanstående tabell (tabell 6).

För detta effektmått jämförs resultaten för två populationer från JAKARTA med resultaten från COMFORT-I:

- ITT-populationen där TSS vid baslinjen var tillgängligt
- Undergrupp av ovanstående med trombocytvärden ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/L.

Resultaten för dessa båda populationer visade bara mindre skillnader.

Behandling med ruxolitinib hade en numeriskt bättre effekt än fedratinib avseende symtomminskning. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant.

Tabell 6. Fedratinib 400 mg versus ruxolitinib – indirekt jämförelse av symtomminskning (TSS).

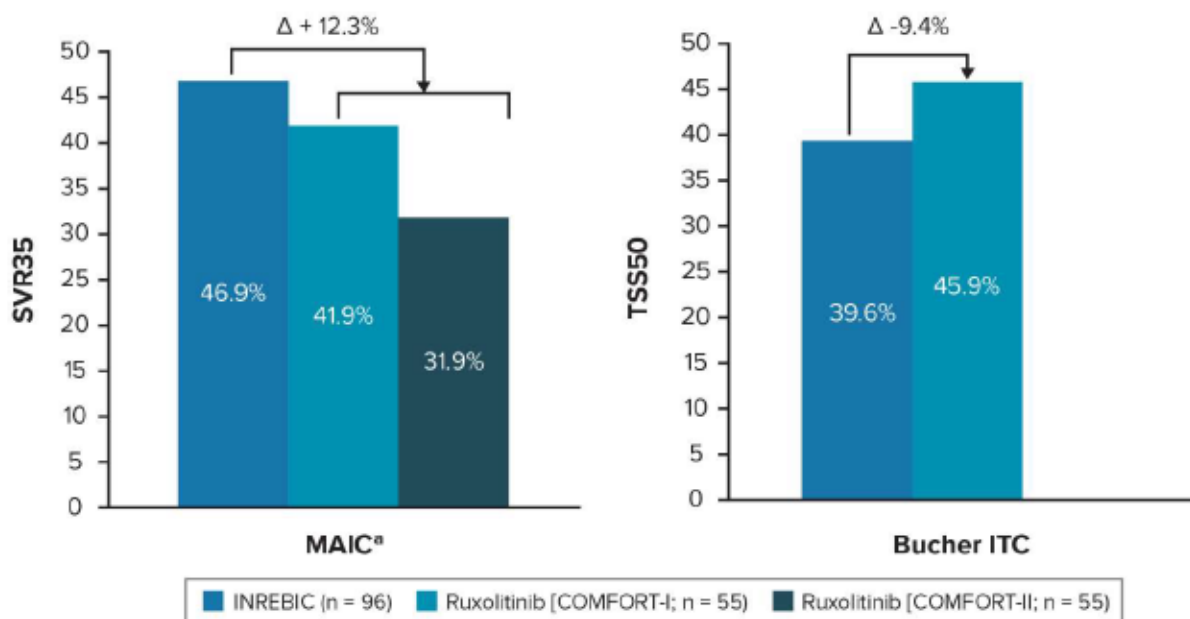
Outcome	Analysis performed	JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II	
		PBO	400 mg FEDR	PBO	RUX	BAT	RUX
≥ 50% reduction in TSS from baseline to Week 24 (ITT population with non-missing baseline TSS)	No analysis performed (absolute responses)	8.2% (n = 7; N = 85)	39.6% (n = 36; N = 91)	5.3% (n = 8; N = 152)	45.9% (n = 68; N = 148)	NR	NR
	Bucher ITC			Δ 400 mg FEDR-RUX [95% CI]: -9.4 [-23.9 to 5.2]		N/A	
≥ 50% reduction in TSS from baseline to Week 24 (subgroup of the JAKARTA ITT population with platelet counts ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L and non-missing baseline TSS)	No analysis performed (absolute responses)	10.4% (n = 7; N = 67)	41.0% (n = 32; N = 78)	5.3% (n = 8; N = 152)	45.9% (n = 68; N = 148)	N/A	N/A
	Bucher ITC			Δ 400 mg FEDR-RUX [95% CI]: -10.1 [-25.9 to 5.7]		N/A	

BAT = best available therapy; CI = confidence interval; FEDR = fedratinib; ITC = indirect treatment comparison; ITT = intent-to-treat; N/A = not applicable; NR = not reported; PBO = placebo; Δ 400 mg FEDR-RUX = risk difference between fedratinib and ruxolitinib; RUX = ruxolitinib; TSS = total symptom score.

Source: Celgene-BMS Data on File (2020)<sup>34</sup>

Figuren nedan (figur 7) illustrerar några av jämförelserna av minskning av mjältstorlek samt symptomminskning från tabell 5 och tabell 6.

**Figur 7. Indirekt jämförelse av reduktion av mjältstorlek (SVR) och symptomminskning (TSS) efter behandling med fedratinib (Inrebic) i JAKARTA jämfört med ruxolitinib i COMFORT-I och -II.**



ITC = indirect treatment comparison; JAK2 = Janus kinase 2; MAIC = matching-adjusted indirect comparison; NMA = network meta-analysis; SVR = spleen volume reduction; TSS = total symptom score.

<sup>a</sup> Using frequent NMA methodology, adjusted for JAK2 mutation status.

Source: Celgene-BMS Data on File (2020)<sup>34</sup>

## Komparativ säkerhet

Företaget har gjort en sammanställning över de vanligaste biverkningarna för fedratinib och ruxolitinib. Både JAKARTA och COMFORT-I redovisade biverkningar vid tidpunkten 24 veckor. I COMFORT-II redovisades däremot biverkningar vid tidpunkten 48 veckor. Jämförelsen vad gäller biverkningar genomfördes därför med data från JAKARTA och COMFORT-I.

Någon statistisk jämförelse av frekvensen biverkningar har inte gjorts. Företaget hänvisar till det stora antalet analyser som gjorts, och risker med multipla tester. Över lag observeras vid en naiv jämförelse en liknande säkerhetsprofil avseende frekvens av grad 3 eller 4 biverkningar mellan fedratinib och ruxolitinib.

Den naiva jämförelsen antyder att fedratinib är associerat med en lägre andel grad 3 eller 4 hematologiska biverkningar, men med en högre incidens av gastrointestinala biverkningar än ruxolitinib. Påtagliga skillnader (definierat som  $\geq 10\%$ ) var att fedratinib-behandlade patienter oftare hade diarré, illamående och kräkningar. Dessa beskrivs dock i EMA:s utvärdering<sup>17</sup> som i huvudsak av lägre svårighetsgrad. Vid tiden då JAKARTA genomfördes gavs patienterna inte antiemetisk profylax, vilket skulle kunna förklara en högre frekvens illamående och kräkningar.

<sup>17</sup> EMA, European Medicines Agency. Inrebic European Public Assessment Report. Report date: 10 December 2020.

## TLV:s diskussion

JAKARTA-studien visade en statistiskt signifikant och kliniskt relevant<sup>18</sup> reduktion av mjältens storlek liksom av symtombörda vid behandling av myelofibros med fedratinib jämfört med placebo. Då det saknas studier som direkt jämför fedratinib med ruxolitinib har företaget genomfört en indirekt jämförelse baserad på data från studierna JAKARTA, COMFORT-I och COMFORT-II. Sammanfattningsvis visade resultaten ingen statistiskt säkerställd skillnad i effekt mellan fedratinib och ruxolitinib

Den indirekta jämförelsen är behäftad med ett antal svagheter. I sin egenskap av *post hoc*-analys har den inte tillräcklig statistisk power för att med fördefinierad säkerhet identifiera skillnader i effekt. Ett antal skillnader i studiedesign, inklusions-/exklusionskriterier, baslinjekarakteristika och exakta definitioner av effektmått förelåg mellan studierna, vilket potentiellt kan resultera i bias. I NMA var ett av antagandena att effekten av placebo var ekvivalent med effekten av BAT, baserat på en publikation där dessa jämfördes<sup>19</sup>. TLV finner det svårt att uppskatta graden av osäkerhet i korrektheten av detta antagande men finner det rimligt.

I studierna COMFORT-I och COMFORT-II inkluderades bara patienter med trombocytvärden  $\geq 100 \times 10^9/L$  vid baslinjen, medan i JAKARTA inkluderades patienter med trombocytvärden  $\geq 50 \times 10^9/L$  vid baslinjen. Företaget har därför gjort en analys där en subgrupp av patienter ur JAKARTA med trombocytvärden  $\geq 100 \times 10^9/L$  jämfördes med patienterna i COMFORT-studierna. Detta förfarande gjorde att patientkohorterna blev mer jämförbara, men till priset av att randomiseringen i JAKARTA bröts, eftersom studien inte var stratifierad baserat på trombocytvärden.

Företagets indirekta jämförelse av fedratinib och ruxolitinib avseende reduktion av mjältstorlek visade numeriskt en fördel för fedratinib i samtliga analyser oberoende av metod. En statistiskt säkerställd skillnad sågs bland annat i den av företaget genomförda MAIC som jämförde fedratinib med ruxolitinib i båda COMFORT-studierna (med NMA-metodik). I denna analys justerade företaget för den ena av de två effektm modifierande variablerna som identifierats, JAK2-mutationsstatus. Men en svaghet med jämförelsen är att man inte kunde justera för den andra effektm modifierande variabeln, konstitutionella symtom vid baslinjen (ja eller nej), eftersom dessa inte rapporterades i någon av COMFORT-studierna. Som framgår av NICE rekommendationer avseende indirekta jämförelser<sup>20</sup> är det viktigt att man justerar för samtliga effektm modifierande variabler vid en MAIC. Tilläggas bör att även om man kunnat justera för alla effektm modifierande variabler som observerats finns risk för kvarvarande stör-faktorer ("residual confounding") på grund av effektm modifierare som inte kunnat identifieras.

Företagets indirekta jämförelse av symtomminskning visade i kontrast till mjältstorleksreduktionen en numerisk fördel för ruxolitinib, dock utan statistisk signifikans. För effektmåttet symtomminskning (mätt som TSS) kunde inga effektm modifierande variabler identifieras, så någon justerad analys (MAIC) gjordes inte. Den ovan nämnda risken för "residual confounding" föreligger dock även i denna analys. Inte heller gjordes någon analys med NMA-metod eftersom det bara fanns TSS-data från COMFORT-I-studien. En osäkerhet som

<sup>18</sup> EMA, European Medicines Agency. Inrebic European Public Assessment Report. Report date: 10 December 2020.

<sup>19</sup> Mesa RA, Kiladjan JJ, 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 Feb;99(2):292-8.

<sup>20</sup> National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (Dec 2016). NICE DSU technical support document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Available: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/>

var specifik för denna jämförelse var att beräkningen av TSS vid 24 veckor skilde sig något mellan studierna. TLV finner det svårt att bedöma i vilken grad denna osäkerhet påverkar resultatet.

### **TLV:s bedömning**

TLV bedömer att de indirekta jämförelserna sammantaget inte visar några statistiskt säkerställda skillnader i effekt mellan fedratinib och ruxolitinib mätt som reduktion av mjältstorlek och symtomminskning. För reduktion av mjältens storlek fanns dock i samtliga analyser en numerisk fördel för fedratinib, medan en numerisk fördel fanns för ruxolitinib vad gäller symtomminskning. De indirekta jämförelserna är behäftade med ett antal osäkerheter, men det är en fördel att ett antal olika statistiska metoder använts.

TLV bedömer utifrån det befintliga underlaget att effekten av fedratinib och ruxolitinib för behandling av intermediärrisk-2 och högrisk myelofibros hos JAK-hämmarnaiva patienter är jämförbar.

## 3 Hälsoekonomi

Eftersom företaget hävdar att effekten mellan Inrebic (fedratinib) och Jakavi (ruxolitinib) är jämförbar för den aktuella patientgruppen har företaget inkommit med en kostnadsminimeringsanalys.

### TLV:s bedömning

TLV bedömer likt företaget att effekten av Inrebic och Jakavi är jämförbar. Därmed bedömer TLV att företagets val av hälsoekonomisk modell är lämplig.

### 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Inrebic tillhandahålls i en förpackning om 120 kapslar i styrkan 100 mg. Ansökt pris för Inrebic är 37 229,60 kronor (AUP). Jakavi tillhandahålls i förpackningar om 56 tabletter i styrkorna 5, 10, 15 och 20 mg. Priset för förpackningen innehållande 5 mg är 18 469,20 kronor. Priset för de resterande förpackningarna är 34 969,90 kronor. I Tabell 7 presenteras läkemedelskostnaden för samtliga förpackningar.

Tabell 7. Förpackningar, pris per förpackning och läkemedelsdos.

Läkemedel	Förpackningsstorlek och styrka	Kostnad (AUP)/ förpackning	Dos/dag	Kostnad/dag	Kostnad/28 dagar
Inrebic	120 st, 100 mg	37 229,6	400 mg	1 241,0	34 747,6
Jakavi	56 st, 5 mg	18 469,2	10 mg	659,6	18 469,2
	56 st, 10 mg	34 969,9	20 mg	1 248,9	34 969,9
	56 st, 15 mg	34 969,9	30 mg	1 248,9	34 969,9
	56 st, 20 mg	34 969,9	40 mg	1 248,9	34 969,9

#### 3.1.2 Dosering och administrering

Rekommenderad dos av Inrebic är 400 mg per dag. Den rekommenderade startdosen av Jakavi beror på nivå av trombocyttal:

- Trombocyttal över 200 000/mm<sup>3</sup>: 20 mg två gånger dagligen
- Trombocyttal mellan 100 000/mm<sup>3</sup> till 200 000/mm<sup>3</sup>: 15 mg två gånger dagligen
- Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocyttal mellan 50 000/mm<sup>3</sup> och 100 000/mm<sup>3</sup>. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet.

Ovan nämnda doseringar är rekommenderade startdoser av Jakavi. Dosen kan sedan justeras upp och ned vid behov. Den maximala dosen av Jakavi är 25 mg två gånger dagligen. Företaget framför att de saknar data som kan visa hur stor andel patienter som får respektive dos. Företaget har därför uppskattat förbrukningen av Jakavi till 30 mg per dag, vilket är i enlighet med mediandosen i COMFORT-II-studien<sup>21</sup>. Företaget hänvisar även till TLV:s subventionsbeslut avseende Jakavi där den dagliga dosen 31 mg ansågs rimlig (dnr 2927/2013). I känslighetsanalyser beräknar företaget kostnaden för Jakavi baserat på antagande om dosen 31 mg från TLV:s subventionsbeslut (dnr 2927/2013).

<sup>21</sup> Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

Både Inrebic och Jakavi administreras av patienten själv och därför inkluderas inga kostnader för administrering.

### **TLV:s diskussion**

När TLV fattade beslut om Jakavi uppgick den dagliga kostnaden till 1 292,7 kronor, baserat på dosen 31 mg per dag. Sedan Jakavi beviljades subvention har priset ökat med 1,5 procent. Företaget beräknar kostnaden för 31 mg genom att öka den dagliga kostnaden från Jakavis subventionsbeslut med den procentuella prisökningen. Det ger en daglig kostnad på 1 312 kronor.

Det är svårt att avgöra om dosen 30 eller 31 mg är mest rimlig. En daglig dos på 30 mg överensstämmer med mediandosen i COMFORT-II-studien<sup>22</sup>, medan 31 mg per dag var dosen som ansågs rimlig när Jakavi beviljades subvention. Eftersom valet av dos påverkar läkemedelskostnaden för Jakavi samt resultatet i kostnadsminimeringsanalysen bedömer TLV att det är rimligt att uppskatta ett spann av kostnaden för Jakavi baserat på en daglig dos om 30 respektive 31 mg.

### **TLV:s bedömning**

TLV bedömer att det är rimligt att utgå från ett spann av kostnaden för Jakavi, baserat på den dagliga dosen 30 till 31 mg.

## **3.1.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande**

### **Testkostnader**

#### *Analys av tiaminnivåer*

Patienter med tiaminbrist ska inte behandlas med Inrebic innan tiaminnivåerna är återställda till normala nivåer. Under behandling med Inrebic måste därför patienterna testas för tiaminbrist regelbundet. Enligt produktresumén kan testerna genomföras inför behandling och sedan varje månad under de första tre månaderna och därefter var tredje månad. Det är endast laboratoriet vid Sahlgrenska universitetssjukhuset som genomför test av tiaminnivåer. Metoden för att bestämma tiaminnivå är med indirekt mätning genom att mäta erytrocytär transketolasaktivitet. Kostnaden för denna analys uppskattas till 1 058 kronor per test.

Eftersom prover behöver transporteras och svarstiden för analysen är fyra veckor menar företagens kliniska expert att det kan vara aktuellt att behandla patienter preventivt med vitamin B1 (tiamin) i stället för att genomföra tester under behandling med Inrebic. Företaget anser därför att det är mer realistiskt att beräkna kostnaderna för analys av tiaminnivåer inför behandling med Inrebic och sedan inkludera kostnader för preventiv behandling med vitamin B1. Företaget uppskattar att preventiv behandling med vitamin B1 kostar omkring 700 kronor per år. I en av företagens känslighetsanalyser utgår de från att analys av tiaminnivåer genomförs kontinuerligt enligt produktresumén i stället för preventiv behandling med vitamin B1.

#### *Övriga testkostnader*

I kostnadsminimeringsanalysen inkluderas även kostnader för andra tester som enligt produktresumén genomförs i samband med behandling med Inrebic och Jakavi. I Inrebicarmen inkluderas kostnader för fullständig blodkroppsräkning, leverfunktionstester, amylas/lipas, blodurea (BUN) och kreatinin. I Jakaviarmen inkluderas kostnader för fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar.

<sup>22</sup> Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

### *Biverkningar*

Biverkningar av graden 3 och 4 anses likvärdiga mellan behandlingarna och företaget inkluderar därför inte kostnader för biverkningar i deras grundscenario. Däremot har företagets kliniska expert framhållit att det var något vanligare med illamående, diarré och kräkningar bland patienter som behandlades med Inrebic jämfört med patienter behandlades med Jakavi, se avsnitt 2.4.2 (komparativ säkerhet). Dessa biverkningar kan behandlas med profylaktisk läkemedelsbehandling, till exempel loperamid. Företaget genomför en känslighetsanalys där samtliga patienter får loperamid. Detta scenario bör dock ses som mycket konservativt enligt företaget, eftersom samtliga patienter i studien inte fick dessa biverkningar.

### **TLV:s bedömning**

TLV bedömer att det är rimligt att utgå från produktresumén och därmed att analys av ti-aminnivåer bör göras kontinuerligt under behandling med Inrebic.

### **3.1.4 Behandlingslängd**

Behandling med Inrebic ska pågå så länge patienten får effekt av behandlingen eller till dess att oacceptabel toxicitet uppstår. Behandling med Jakavi pågår också så länge patienten får effekt av behandlingen, men ska avbrytas om trombocytantal understiger 50 000/mm<sup>3</sup> eller absoluta neutrofilantal understiger 500/mm<sup>3</sup>. I företagets grundscenario antas behandling med Inrebic och Jakavi pågå lika länge.

För att beräkna behandlingslängd och läkemedelskostnad utgår företaget från kurvor baserat på data från COMFORT-II-studien<sup>23</sup> som visar hur stor andel av patienterna som behandlas med Jakavi över tid. Dessa kurvor kallas för TTD-kurvor (TTD=*time to treatment discontinuation*). Företaget utgår från modellering av TTD-kurvor som gjordes av företaget som marknadsför Jakavi inom ramen för en utvärdering av norska NoMa<sup>24</sup>. De inkluderar endast behandlingslängd baserat på TTD-kurvor som är modellerade med fördelningarna Gompertz och generaliserad gamma. Det beror på att företaget utgår från NoMa:s val av fördelning (generaliserad gamma) och valet av fördelning (Gompertz) enligt företaget som marknadsför Jakavi. NoMa bedömde att TTD-kurvorna bör modelleras med en fördelning som tillåter hasarderna att först öka och sedan minska. Modellering med log-normal eller log-logistisk gav TTD-kurvor som inte bedömdes kliniskt rimliga av NoMa, men det gjorde generaliserad gamma.

I företagets grundscenario baseras beräkningarna av behandlingens kostnad på den TTD-kurva som modellerades med fördelningen generaliserad gamma, vilket var den som NoMa ansåg som mest rimlig. Genomsnittlig behandlingslängd är 4,07 år i företagets grundscenario.

Det finns även TTD-data från JAKARTA-studien<sup>25</sup>. Denna data används inte i företagets grundscenario på grund av att data är omogna. Företaget genomför känslighetsanalyser, dels med TTD-kurva som modelleras med Gompertz baserat på data från COMFORT-II-studien, dels med data från JAKARTA-studien.

<sup>23</sup> Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):787-98.

<sup>24</sup> Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste ID2013\_033 Ruxolitinib (Jakavi) – Til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose. 2020.

<sup>25</sup> Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, m.fl. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):643-51.

## TLV:s diskussion

I COMFORT-I<sup>26</sup> och COMFORT-II<sup>27</sup> har patienter följts upp under långtidsbehandling med Jakavi. Studierna avslutades efter fem år och vid den tidpunkten kvarstod 28 respektive 27 procent av patienterna på behandling med Jakavi. Median behandlingstid i studierna var, efter fem år, 2,9 år i COMFORT-I och 3,2 år i COMFORT-II. Baserat på studieresultatet kan behandlingstiden 4,07 år möjligen antas vara något lång. TLV uppskattar kostnaderna för behandling under tre år i känslighetsanalys.

## 4 Resultat

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden för Inrebic till 1 841 300 kronor och kostnaden för Jakavi uppskattas till 1 849 000 kronor. Det motsvarar en skillnad i kostnader på 7 700 kronor till fördel för Inrebic. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden för Inrebic till 1 858 200 kronor. Kostnaden för Jakavi uppskattas av TLV till ett spann mellan 1 849 000 och 1 955 700 kronor för den dagliga dosen 30 respektive 31 mg.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

Kostnaden för Inrebic är lägre än den för Jakavi i företagets grundscenario, se Tabell 8. I företagets grundscenario inkluderas läkemedelskostnad samt testkostnader för de test som genomförs i respektive behandling i enlighet med produktresumén. Vad gäller kostnaden för analys av tiaminnivåer inkluderar företaget en testkostnad för analys inför behandling med Inrebic samt preventiv behandling med vitamin B1 under behandling med Inrebic.

Tabell 8. Företagets resultat.

Behandling	Total kostnad
Inrebic	1 841 329 kr
Jakavi	1 849 001 kr
	- 7 672 kr

#### 4.1.2 Företagets känslighetsanalyser

I majoriteten av företagets känslighetsanalyser är kostnaden för Inrebic lägre än kostnaden för Jakavi, se Tabell 9. Kostnaden för Inrebic överstiger den för Jakavi när kostnaden för analys av tiaminnivåer inkluderas i Inrebicarmen i enlighet med produktresumén.

I känslighetsanalyserna testar företaget hur resultatet påverkas genom att modellera behandlingstid på två olika sätt. Dels genom att modellera med fördelningen Gompertz i båda behandlingsarmarna, dels genom att använda data från JAKARTA-studien för att modellera behandlingstid i Inrebicarmen. Resultatet påverkas framför allt av att modellera behandlingstid i Inrebicarmen med data från JAKARTA-studien. I det fallet är behandlingstiden 3,84 år i Inrebicarmen och 4,07 år i Jakaviarmen. Resultatet är även känsligt för att beräkna kostnaderna för Jakavi baserat på samma antagande om dos som i TLV:s subventionsbeslut för Jakavi.

<sup>26</sup> Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV. 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.

<sup>27</sup> CN Harrison, AM Vannucchi, J-J Kiladjian, HK Al-Ali, H Gisslinger, L Knoops, F Cervantes, MM Jones, K Sun, M McQuitty, V Stalbovskaya, P Gopalakrishna and T Barbui. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016 Aug;30, 1701–7.

**Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser.**

Känslighetsanalyser		Inrebic	Jakavi	Skillnad i kostnad mellan Inrebic och Jakavi
<b>Grundscenario</b>		<b>1 841 329 kr</b>	<b>1 849 001 kr</b>	<b>- 7 672 kr</b>
Analys av tiaminnivåer (grundscenario: analys inför behandling med Inrebic)	Analys inför och under behandling med Inrebic, i enlighet med produktresumén	1 858 182 kr	1 849 001 kr	9 182 kr
Fördelning TTD (grundscenario: generaliserad gamma, båda behandlingsarmarna)	Gompertz, båda behandlingsarmarna	1 641 528 kr	1 648 264 kr	-6 736 kr
	Generaliserad Gamma baserat på data från JAKARTA-studien för att modellera TTD i Inrebicarmen	1 739 639 kr	1 849 001 kr	-109 362 kr
Jakavi dos (grundscenario: 30 mg per dag)	31 mg per dag, från Jakavis subventionsbeslut	1 841 329 kr	1 955 750 kr	-114 421 kr
Kostnader för biverkningar (grundscenario: inkluderas inte i grundscenario)	Inkludera kostnad för loperamide	1 845 019 kr	1 849 001 kr	- 3 981 kr

## 4.2 TLV:s grundscenario

### 4.2.1 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario presenteras i Tabell 10. TLV utgår från samma antaganden som företaget förutom de antaganden som listas nedan:

- Kostnaden för analys av tiaminnivåer. TLV utgår från produktresumén där det framgår att analys av tiaminnivåer bör genomföras inför behandling med Inrebic och kontinuerligt under behandling med Inrebic.
- Dosen av Jakavi. TLV uppskattar ett spann av läkemedelskostnaden för Jakavi baserat på beräkning av kostnaden för 30 respektive 31 mg.

**Tabell 10. Resultat i TLV:s grundscenario.**

Behandling	Total kostnad
Inrebic	1 858 183 kr
Kostnadsspann Jakavi 30 mg – 31 mg	1 849 001 kr till 1 955 750 kr
Skillnad i kostnad	9 183 kr till -97 567 kr

### 4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser presenteras i Tabell 11. I majoriteten av känslighetsanalyserna är kostnaden för Inrebic marginellt högre än den för Jakavi med dosen 30 mg och lägre än den för Jakavi beräknat med dosen 31 mg. Precis som i företagets känslighetsanalyser påverkas resultatet av att modellera TTD-kurvan i Inrebicarmen med data från JAKARTA-studien. Att beräkna kostnaderna under en behandlingslängd på tre år påverkar de totala kostnaderna, dock är kostnaden för Inrebic fortfarande inom kostnadsspannet för Jakavi.

**Tabell 11. TLV:s känslighetsanalyser.**

Känslighetsanalyser	Inrebic	Jakavi	Skillnad i kostnad mellan Inrebic och Jakavi
---------------------	---------	--------	--

<b>Grundscenario</b>		<b>1 858 183 kr</b>	<b>1 849 001 kr till 1 955 750 kr</b>	<b>9 183 kr till -97 567 kr</b>
Fördelning TTD (grundscenario: generaliserad gamma, båda behandlingsarmarna)	Gompertz, båda behandlingsarmarna	1 656 668 kr	1 648 264 kr till 1 743 423 kr	8 404 kr till -86 755 kr
	Generaliserad Gamma baserat på data från JAKARTA-studien för att modellera TTD i Inrebic-armen	1 755 620 kr	1 849 001 kr till 1 955 750 kr	-93 380 kr till -200 130 kr
Kostnader för biverkningar (grundscenario: inkluderas inte i grundscenario)	Inkludera kostnad för loperamide	1 861 874 kr	1 849 001 kr till 1 955 750 kr	12 873 kr till -93 876 kr
Behandlingslängd (grundscenario: 4,07 år)	Behandlingslängd: 3 år	1 371 479 kr	1 364 178 kr till 1 442 934 kr	7 301 kr till -71 454 kr

### 4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [-----] patienter kommer att behandlas med Inrebic 2025 och det motsvarar en förväntad försäljning på omkring [-----] kronor.

### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Det föreligger osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen som framför allt grundar sig i antagande om daglig dos av Jakavi. Vad gäller dosen av Jakavi har TLV valt att beräkna ett kostnadsspann för att ta höjd för de osäkerheter som råder. I känslighetsanalyser påverkas resultat till Inrebic fördel om TTD-kurvan för Inrebic modelleras med data från JAKARTA-studien, vilket ger kortare behandlingslängd för Inrebic. TLV bedömer dock, likt företaget, att behandling med Inrebic och Jakavi kan förväntas pågå lika länge. Att beräkna kostnaderna under en behandlingslängd på tre i stället för 4,07 år påverkar de totala kostnaderna, dock är kostnaden för Inrebic fortfarande inom kostnadsspannet för Jakavi.

I TLV:s grundscenario ligger kostnaden för Inrebic inom kostnadsspannet för Jakavi. Vid antagande om dosen 30 mg för Jakavi är kostnaden för Inrebic endast marginellt högre än den för Jakavi. TLV bedömer därför sammantaget att kostnaden för Inrebic är rimlig.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte funnit någon publicerad rekommendation från andra relevanta länder. Brittiska Nice och kanadensiska CADTH utvärderar för närvarande Inrebic vid behandling av myelofibros<sup>28,29</sup>. CADTH har publicerat en preliminär rekommendation där de föreslår subvention med villkor av Inrebic vid behandling av den ansökta patientpopulationen<sup>30</sup>.

### 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

<sup>28</sup> NICE, [Project information | Fedratinib for disease-related splenomegaly and symptoms in myelofibrosis \[ID1501\] | Guidance | NICE](#). Hämtad 2021-06-17.

<sup>29</sup> CADTH, <https://www.cadth.ca/fedratinib>. Hämtad 2021-06-17.

<sup>30</sup> CADTH (2020), *CADTH Reimbursement Review CADTH, Reimbursement Recommendation (Draft), Fedratinib (Inrebic)*

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in, se tabell 12.

**Tabell 12. Priser och subventionsstatus i andra länder.**

[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 6.3 Praxis

TLV beslutade i april 2014 att Jakavi, tablett, skulle ingå i förmånerna med begränsning och uppföljningsvillkor. Villkoret bestod i att företaget skulle inkomma med en uppdaterad hälsoekonomisk analys samt redovisa en jämförelse mellan data i analysen och användning samt effekt av Jakavi och relevant jämförelsealternativ i klinisk praxis.

TLV bedömde att bästa tillgängliga behandling (BAT) utgjorde relevant jämförelsealternativ till behandling med Jakavi. Effekten vad gällde reduktion av mjältstorlek ansågs vara tydligt visad, så även durationen av denna. Tolkning av överlevnadsdatan gjordes dock med stor osäkerhet på grund av möjligheten till cross-over. TLV bedömde sammantaget utifrån underlaget i ärendet att det fanns en klar överlevnads fördel, men att det fanns stora osäkerheter i bedömningen av hur stor denna var.

Företagets hälsoekonomiska analys byggde på resultaten från studien COMFORT-2, som inkluderade patienter av typen intermediär-2 eller hög risk. Resultaten bedömdes inte utan vidare kunna extrapoleras till patienter med en mindre svår form av sjukdomen, varför utredningen inte berörde behandling av dessa patienter. Efter rimliga justeringar av osäkerheter i företagets ansökan bedömde TLV att kostnaden per QALY för Jakavi uppgick till mellan cirka 900 000 kronor och ungefär 1 000 000 kronor. Beräkningarna var präglade av betydande osäkerhet, men läkemedlet ansågs representera ett nytt behandlingsparadigm för patientgruppen och både angelägenhetsgrad och sjukdomens svårighetsgrad bedömdes vara hög. Trots osäkerheterna i beräkningarna ansåg TLV att det var sannolikt att Jakavi utgjorde ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för patienter med myelofibros av intermediär-2 eller hög risk. I syfte att kontrollera att så var fallet förenades beslutet med ett uppföljningsvillkor om att inkomma med förnyad data.

## 7 Sammanvägning

---

Myelofibros är en sällsynt form av blodcancer som kännetecknas av ärrvävnad i benmärgen (fibros) och förstörd mjälte (splenomegali).

Inrebic är indicerat för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytomi myelofibros som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva eller har behandlats med ruxolitinib.

Då företaget endast kommit in med underlag för patienter som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva har TLV endast prövat subventionen för denna patientgrupp.

Fedratinib är en kinashämmare med aktivitet mot Janus-associerad kinas 2 (JAK2). Fedratinib dämpar aktiviteten i den s.k. JAK-STAT-signaleringsvägen, vilket hämmar proliferation av cancercellerna.

TLV bedömer i likhet med företaget att det relevanta jämförelsealternativet är ruxolitinib.

Effekt och säkerhet av fedratinib har undersökts i JAKARTA, en randomiserad, placebokontrollerad fas 3-studie. Indirekta jämförelser har gjorts mot data för ruxolitinib från fas 3-studierna COMFORT-I och COMFORT-II.

De indirekta jämförelserna visar totalt sett inga statistiskt säkerställda skillnader i effekt mellan fedratinib och ruxolitinib mätt som reduktion av mjältstorlek och symtomminskning. För reduktion av mjältens storlek fanns dock i samtliga analyser en numerisk fördel för fedratinib, medan en numerisk fördel fanns för ruxolitinib vad gäller symtomminskning.

TLV bedömer därför att den kliniska effekten av fedratinib och ruxolitinib (Jakavi) är jämförbar.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedömts vara jämförbar mellan Inrebic och Jakavi baseras den hälsoekonomiska analysen på en kostnadsminimeringsanalys. I kostnadsminimeringsanalysen inkluderas kostnader för respektive läkemedel samt testkostnader. För Inrebic inkluderar företaget kostnader för analys av tiaminnivåer inför behandling med Inrebic samt kostnader för preventiv behandling med vitamin B1 (tiamin). Det beror på att patienter med tiaminbrist inte ska behandlas med Inrebic innan tiaminnivåerna är återställda till normala nivåer. TLV inkluderar kostnader för analys av tiaminnivåer både inför behandling och kontinuerligt under behandling med Inrebic, vilket är i enlighet med produktresumén.

Företaget har beräknat kostnaden för Jakavi baserat på dosen 30 mg per dag, i enlighet med COMFORT-II-studien. TLV beräknar ett kostnadsspann för Jakavi baserat på dosen 30 respektive 31 mg per dag. Den dagliga dosen 31 mg är dosen som ansågs rimlig i TLV:s tidigare beslut att inkludera Jakavi i läkemedelsförmånerna (dnr 2927/2013). Behandling med Inrebic och Jakavi antas pågå lika länge. Kostnaderna är beräknade för den totala behandlingens längden som antas vara 4,07 år baserat på data från COMFORT-II-studien.

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden för Inrebic till 1 841 300 kronor och kostnaden för Jakavi uppskattas till 1 849 000 kronor. Det motsvarar en skillnad i kostnader på 7 700 kronor till fördel för Inrebic. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden för Inrebic till 1 858 200 kronor. Kostnaden för Jakavi uppskattas av TLV till ett spann mellan 1 849 000 och 1 955 700 kronor för den dagliga dosen 30 respektive 31 mg. Det föreligger osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen som framför allt grundar sig i antagande om daglig dos av Jakavi

samt att behandlingens längden möjligen kan vara något lång. TLV har beräknat ett kostnads-  
spann för att ta höjd för de osäkerheter som råder vad gäller dos av Jakavi samt genomfört  
känslighetsanalyser för att undersöka kostnaderna under en treårig behandlingens längd.

I TLV:s grundscenario ligger kostnaden för Inrebic inom kostnadsspannet för Jakavi. Vid an-  
tagande om dosen 30 mg för Jakavi är kostnaden för Inrebic endast marginellt högre än den  
för Jakavi. TLV bedömer därför sammantaget att kostnaden för Inrebic är rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta  
priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § för-  
månslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subvention-  
eras endast för patienter som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som är  
Januskinas (JAK)-hämmarnaiva. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begräns-  
ning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

## 8 Bilagor

---

### 8.1 Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### 8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.