

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Omjjara (mometotinib)

Utvärderad indikation

Omjjara är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller sjukdomsrelaterade symptom hos vuxna patienter med måttlig till svår anemi som har primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytomi myelofibros och som är JAK-hämmarnaiva eller som har behandlats med ruxolitinib.

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Omjara (momelotinib), Filmdragerade tabletter, L01EJ04
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och måttlig till svår anemi. Patientgruppen omfattar enligt företaget cirka [----] patienter.
Företagets prognostiserade försäljning	[----] kronor per år.
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2025-01-01

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Filmdragerade tabletter	100 mg	30 st	36 684,50	37 649,86
Filmdragerade tabletter	150 mg	30 st	36 684,50	37 649,86
Filmdragerade tabletter	200 mg	30 st	36 684,50	37 649,86

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Wilmer Larsson (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (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.

Klinisk expert: Marie Lindgren, överläkare vid Medicinkliniken vid Länssjukhuset i Kalmar. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden den hälsoekonomiska analysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Omjjara och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom tillståndets svårighetsgrad därmed inte har någon avgörande betydelse för bedömningen så har TLV inte tagit ställning till hälsotillståndets svårighetsgrad.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är Jakavi (ruxolitinib), både för JAK-hämmarnaiva patienter och för de patienter som tidigare behandlats med Jakavi.
Relativ effekt och säkerhet	<p>Två randomiserade fas 3-studier ligger till grund för den aktuella utvärderingen: SIMPLIFY-1 (JAK-hämmarnaiva patienter) och SIMPLIFY-2 (patienter tidigare behandlade med ruxolitinib). Det primära effektmåttet i båda studierna var reduktion av mjältstorlek. Sekundära effektmått innefattade symptomminskning och andel patienter som var transfusionsberoende respektive transfusionsberoende.</p> <p>SIMPLIFY-1 var en icke-inferioritetsstudie som jämförde momelotinib med ruxolitinib. SIMPLIFY-2 var en superioritetsstudie som jämförde momelotinib med bästa tillgängliga behandling, vilket i studien till cirka 90% utgjordes av ruxolitinib.</p> <p>TLV bedömer att jämförelserna i studierna sammantaget inte visar någon statistiskt säkerställd skillnad i effekt mellan momelotinib och ruxolitinib mätt som reduktion av mjältstorlek, symptomminskning samt andelarna transfusionsberoende och transfusionsberoende patienter.</p> <p>TLV bedömer utifrån det befintliga underlaget₁ att effekten av momelotinib och ruxolitinib för behandling av intermediärrisk-2 och högrisk myelofibros är jämförbar, såväl för JAK-hämmarnaiva patienter som för patienter som tidigare behandlats med ruxolitinib.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Mot bakgrund av att TLV bedömer att Omjjara har jämförbar effekt med Jakavi baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnader för Omjjara och Jakavi.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är låg.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Omjjara understiger den för Jakavi både för JAK-hämmarnaiva och JAK-hämmerbehandlade populationen.
Sammanvägd bedömning	<p>Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Omjjara och Jakavi har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Kostnadsjämförelsen visar att läkemedelskostnaden för Omjjara understiger läkemedelskostnaden för Jakavi. Potentiellt finns det därutöver även anemirelaterade fördelar med Omjjara som skulle kunna innebära besparingar av andra vårdkostnader. TLV utreder dock inte dessa närmare eftersom det inte påverkar förslag till beslut.</p> <p>Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Omjjara ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning och villkor.</p>

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Myelofibros	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
7	Hälsoekonomi	13
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	13
7.2	Kostnader	13
7.2.1	Dosering	13
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	13
7.2.3	Övriga direkta kostnader.....	14
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	16
8.1	Företagets kostnadsjämförelse	16
8.1.1	Antaganden i företagets kostnadsjämförelse	16
8.1.2	Resultatet i företagets kostnadsjämförelse	16
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	16
8.2	TLV:s kostnadsjämförelse	17
8.2.1	Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse.....	17
8.2.2	TLV:s känslighetsanalyser	17
8.2.3	Osäkerheter i resultaten	18
8.3	Samlad bedömning av resultaten	18
9	Regler och praxis.....	19
9.1	Den etiska plattformen	19
9.2	Författningstext m.m.	19
10	Bilagor.....	20

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros.

2 Myelofibros¹

Myelofibros är en sällsynt form av blodcancer som kännetecknas av ärrvävnad i benmärgen (fibros) och förstörd 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-STAT²-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 förstörade. Mjälten växer också på grund av ökad bindvävsbildning.

Vanliga symtom vid myelofibros är anemi, samt symtom relaterade till den förstörade 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 0,5 per 100 000 personår³. Medianålder för diagnos är 72 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 (viktnedgång, nattliga svettningar). Högre poäng indikerar sämre prognos (0 poäng = låg risk, 1-2 poäng = intermediär risk, ≥ 3 poäng = hög risk). Medianöverlevnaden för lågriskgruppen är 135 månader, för intermediärrisk-1: 95 månader, för intermediärrisk-2: 48 månader och för högriskgruppen är den 27 månader³.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Omjjara och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom tillståndets svårighetsgrad därmed inte har någon avgörande betydelse för bedömningen så har TLV inte tagit ställning till hälsotillståndets svårighetsgrad.

¹ Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Peter Johansson: Myelofibros (2024-06-04). Available: www.internetmedicin.se/hematologi/myelofibros

² STAT = signal transducer and activator of transcription

³ Regionala cancercentrum i samverkan *Myeloproliferativ neoplasia (MPN), Nationellt vårdprogram 2022-05-03*

3 Läkemedlet

Läkemedlet Omjjara innehåller den aktiva substansen momelotinib och fick marknadsgodkännande i Europa den 25 januari 2024. Omjjara är ett sär-läkemedel.

3.1 Indikation

Omjjara är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller sjukdomsrelaterade symptom hos vuxna patienter med måttlig till svår anemi som har primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytomi myelofibros och som är JAK-hämmarnaiva eller som har behandlats med ruxolitinib.

3.2 Verkningsmekanism

Momelotinib är en kinashämmare med aktivitet mot januskinaserna (JAK) JAK1 och JAK2 och dämpar därmed aktiviteten i den s.k. JAK-STAT-signaleringsvägen. Detta hämmar i sin tur proliferation av cancercellerna. Momelotinib är dessutom en direkt hämmare av receptorn ACVR1, vilket nedreglerar uttrycket av hepcidin i levern med ökad tillgänglighet till järn och produktion av erytrocyter som följd.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 200 mg en gång dagligen.

Behandlingen kan pågå så länge nytta-riskförhållandet fortfarande är positivt för patienten enligt behandlande läkares bedömning.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsmöjligheterna vid myelofibros är begränsade och huvudsakligen inriktade på symptomlindring. Stamcellstransplantation är den enda botande behandlingen. Men få patienter är kandidater för detta på grund av hög ålder och komorbiditet.

Behandlingsrekommendationerna nedan är tagna från det nationella vårdprogrammet för myeloproliferativ neoplasi (MPN)⁴.

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

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

⁴ Regionala cancercentrum i samverkan *Myeloproliferativ neoplasi (MPN), Nationellt vårdprogram 2022-05-03*

Figur 1. Behandlingsrekommendationer enligt det nationella vårdprogrammet för myeloproliferativ neoplas (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 för myelofibros godkända JAK-hämmare. (++++)

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

Symtomatisk behandling av splenomegali och/eller konstitutionella symtom

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

Intermediärrisk-2 eller högrisk MF bör behandlas med JAK-hämmare. Ruxolitinib och fedratinib har indikation för första linjens behandling av dessa riskgrupper och har jämförbar effekt. Ruxolitinib kan också övervägas till intermediärrisk-1 med uttalad splenomegali, men det bör påpekas att läkemedelssubvention för denna indikation saknas.

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

5 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att Jakavi (ruxolitinib) är det relevanta jämförelsealternativet till Omjjara, både för JAK-hämmarnaiva patienter och för de patienter som tidigare behandlats med Jakavi samt har måttlig till svår anemi. Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ utifrån vårdprogrammet samt dialog med klinisk expertis. Trots skillnader mellan JAK-hämmarnaiva patienter och patienter som redan behandlats med JAK-hämmare behandlas dessa, enligt företaget, på liknande sätt i klinisk praxis.

TLV:s diskussion

TLV bedömer, med stöd av behandlingsrekommendationer samt efter konsultation av klinisk expert och i likhet med företaget, att Jakavi är det relevanta jämförelsealternativet till Omjjara för de patienter som ansökan avser.

Enligt vårdprogrammet behandlas den aktuella patientgruppen (intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros) med JAK-hämmarna ruxolitinib (Jakavi) respektive fedratinib (Inrebic), förutsatt att allogen stamcellstransplantation inte är aktuell. Ingen skillnad görs i vårdprogrammet mellan patienter som är JAK-hämmarnaiva eller som tidigare behandlats med JAK-hämmare. TLV:s kliniska expert anger att JAK-hämmarnaiva patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros får behandling med ruxolitinib, samt att patienter som tidigare behandlats med ruxolitinib får behandling med bästa tillgängliga behandling som huvudsakligen utgörs av ruxolitinib med undantaget att ett fåtal patienter i dagsläget skulle ha erhållit fedratinib. TLV har tidigare bedömt att kostnaden för behandling med Jakavi är rimlig för hela den aktuella patientgruppen (dnr 2927/2013). För Inrebic har subventionen begränsats till JAK-hämmarnaiva patienter (dnr 1201/2021). Dessutom sker, enligt Socialstyrelsen, förskrivning av Inrebic i mycket begränsad omfattning. Mot denna bakgrund instämmer TLV i företagets val av jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är Jakavi (ruxolitinib), både för JAK-hämmarnaiva patienter och för de patienter som tidigare behandlats med Jakavi.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Nedanstående tabell 1 sammanfattar de tre studier som låg till grund för marknadsgodkännandet av Omjjara. SIMPLIFY-1 och SIMPLIFY-2 redovisas i efterföljande text. MOMENTUM var en randomiserad, dubbelblindad internationell fas 3-studie som jämförde effekten av Omjjara *versus* danazol⁵ i symtomatiska och anemiska patienter med myelofibros, vilka tidigare hade behandlats med JAK-hämmare⁶. En vidare analys av MOMENTUM sker inte inom ramen för denna ansökan därför att jämförelsen inte sker med relevant jämförelsealternativ.

⁵ Danazol är en androgen. Svansfrekvensen på behandling med danazol vid myelofibrosinducerad anemi har enligt det nationella vårdprogrammet för myeloproliferativ neoplasmi rapporterats som 30–40 %. Danazol är dock avregistrerat som läkemedel i Sverige.

⁶ Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):269-280.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

	SIMPLIFY-1	SIMPLIFY-2	MOMENTUM
Patient Population	JAK inhibitor-naïve patients (N=432)	Prior ruxolitinib-treated patients (N=156)	Pivotal study for patients previously treated with a JAK inhibitor (N=195)
Comparator	Ruxolitinib	Best available therapy (88.5% ruxolitinib/ruxolitinib+)	Danazol
Primary Endpoint	Splenic reduction $\geq 35\%$ at week 24	Splenic reduction $\geq 35\%$ at week 24	TSS reduction $\geq 50\%$ at week 24
Key Secondary Endpoints	TSS reduction $\geq 50\%$ at week 24 Transfusion dependence at week 24	TSS reduction $\geq 50\%$ at week 24 Transfusion dependence at week 24	Transfusion dependence at week 24 Splenic reduction $\geq 35\%$ at week 24
Key Notes on Trial Design	Crossover of ruxolitinib patients permitted after week 24, without washout or taper	No washout prior to randomization or crossover; crossover permitted after week 24	21-day taper and washout period prior to randomization

Abbreviations: TSS: total symptom score; JAK: Janus kinase

SIMPLIFY-1

Metod

SIMPLIFY-1 var en randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad fas 3-studie med syftet att utvärdera effekt och säkerhet för momelotinib (MMB) jämfört med ruxolitinib (RUX) i patienter med MF som inte tidigare hade behandlats med JAK-hämmare^{7,8}. Det primära effektmåttet var SRR (reduktion av mjältningsvolym $\geq 35\%$ jämfört med baslinjen) vid vecka 24. Studien var designad för att testa den primära hypotesen att MMB var non-inferior (inte sämre) jämfört med RUX vad avser SRR vecka 24.

I studien inkluderades vuxna patienter (≥ 18 år) med palpabel splenomegali ≥ 5 cm under vänster revbensbåge och en bekräftad diagnos av primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytomi myelofibros. Studiepopulationen representerade en sjukdomsmässigt relativt sett mindre avancerad MF-population som var JAK-hämmarnaiv.

Studiedesign

Patienterna stratifierades utifrån följande kriterier vid baslinjen:

- Transfusionsberoende (ja eller nej)
- Trombocytantal ($< 100 \times 10^9/L$, $\geq 100 \times 10^9/L$ och $\leq 200 \times 10^9/L$, eller $> 200 \times 10^9/L$)

Behandlingen gavs dubbelblindat efter randomisering av patienterna 1:1 till endera

- MMB en gång dagligen och RUX placebo två gånger dagligen
- RUX två gånger dagligen och MMB placebo en gång dagligen

Startdosen av MMB för alla patienter var 200 mg. Doseringsavbrott och/eller dosreduktioner av MMB till 150 mg eller 100 mg baserades på trombocytantal. Startdosen och dosjusteringar för RUX baserades på trombocytantal, njurfunktion och levervärden. Efter att ha fullgjort den 24 veckors dubbelblinda, randomiserade fasen av studien hade patienterna möjligheten att erhålla MMB i en öppen behandlingsfas.

⁷ Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3844-3850.

⁸ Gupta V, Oh S, Devos T, Dubruille V, Catalano J, Somerville TCP et al. Momelotinib vs. ruxolitinib in myelofibrosis patient subgroups by baseline hemoglobin levels in the SIMPLIFY-1 trial. *Leuk Lymphoma.* 2024 Jul;65(7):965-977.

Studiepopulationer

ITT-populationen inkluderade alla randomiserade patienter (n=432) och utgjorde den primära analyspopulationen för alla effektmått. ITT-populationerna för MMB och RUX bestod av 215 respektive 217 patienter.

Post hoc-analyser av subgruppen av patienter med måttlig till svår anemi i SIMPLIFY-1 använde tröskelvärdet Hb <10 g/dL. För TLV:s utvärdering och i enlighet med den godkända indikationen är det utöver ITT-populationen gruppen med måttlig till svår anemi som är den relevanta.

Effektmått

De primära och sekundära effektmåtten redovisas i nedanstående tabell 2. De sekundära effektmåtten utvärderades enligt en hierarkisk sekvens där fortsatt formell sekventiell testning kunde genomföras endast om nollhypotesen förkastades. Om nollhypotesen inte förkastades avslutades den formella, sekventiella testningen och endast nominell signifikans tillskrevs de efterföljande effektmåtten. I avsaknad av vedertagna svenska begrepp används de engelska förkortningarna för effektmåtten.

- SRR (splenic response rate)
- TSS response rate (total symptom score response rate)
- TI rate (transfusion independence rate)
- TD rate (transfusion-dependent rate)
- RBC transfusion rate (red blood cell transfusion rate)

Tabell 2. Primära och sekundära effektmått i SIMPLIFY-1⁹

Endpoint	Assessment	Time point	Definition
Primary	SRR ≥35%	Week 24	Proportion of subjects with a ≥35% spleen volume reduction at Week 24 from baseline, assessed by MRI or CT
Secondary	TSS response rate	Week 24	Proportion of subjects with a ≥50% reduction in the modified MPN-SAF v2.0 score ^a from baseline
	TI rate	Week 24	Proportion of subjects with no transfusions in the last 12 weeks of the 24-week RT period, no Hb assessments <8 g/dL
	TD rate	Week 24	Proportion of patients who were TD [≥4 units of RBC transfusions, or Hb<8 g/dL in the prior 8 weeks]
	RBC transfusion rate	During the double-blind treatment period	Average number of RBC units per subject-month during treatment

^aThe modified MPN-SAF v2.0 used in the study included eight questions, of which seven questions were used to calculate TSS (inactivity was excluded).

CT: computed tomography; Hb: hemoglobin; 4: MRI: magnetic resonance imaging; RBC: red blood cell; RT: randomized treatment; SRR: splenic response rate; TD: transfusion-dependent; TI: transfusion independence; TSS: Total Symptom Score. Source: [72]

Baslinjekaraktäristika

Baslinjekaraktäristika för patienter i ITT-populationen redovisas i Bilaga 1.

Resultat

Resultat – primärt effektmått (SRR, reduktion av mjältstorlek)

I ITT-populationen reducerades mjältvolymen ≥35% jämfört med baslinjen i 26,5% av patienterna som erhöll MMB och i 29,0% av patienterna som erhöll RUX. MMB uppnådde det primära effektmåttet icke-inferioritet jämfört med RUX (p=0,011).

⁹ MPN-SAF står för Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form. De tio symptom som ingår är mest allvarliga trötthet, tidig mättnadskänsla, obehagskänsla i buken, inaktivitet, koncentrationssvårigheter, nattsvetningar, klåda, smärta i ben, feber och viktnedgång.

Motsvarande resultat i anemipopulationen (Hb <10 g/dL) var i stort sett samstämmiga med det som observerats i ITT-populationen (31,4% minskning av mjältvolym med MMB och 32,6% med RUX, nominellt p-värde [-----]).

Resultaten avser vecka 24.

Resultat – sekundära effektmått

Samtliga resultat avser vecka 24.

ITT-populationen

TSS response rate (symtomminskning)

Totalt 175 patienter som erhöll MMB och 190 patienter som erhöll RUX var möjliga att utvärdera avseende TSS. TSS svarsfrekvens var 28,4% för MMB jämfört med 42,2% för RUX. Sammanlagt 15% av MMB-behandlade patienter och 6% av RUX-behandlade patienter avbröt behandlingen i förtid på grund av låggradiga oönskade händelser. Detta resulterade i en obalans vad gäller tidiga behandlingsavbrott mellan behandlingsarmarna. Eftersom dessa patienter inte utvärderades för TSS betraktades de som icke-responders.

Icke-inferioritet för TSS svarsfrekvens uppnåddes inte för MMB. Förtaget menar att egenskaper i studiedesignen, såsom ingen stratifiering baserat på TSS vid baslinjen och inkludering av patienter med låg symptombörda vid baslinjen tycktes påverka bedömningen av TSS svarsfrekvens på ett negativt sätt.

TI rate och TD rate

Andelen transfusionsoberoende (TI rate) var 66,5% i MMB-gruppen och 49,3% i RUX-gruppen ($p < 0,001$ [nominellt signifikant]).

Andelen transfusionsberoende (TD rate) var 30,2% för MMB jämfört med 40,1% för RUX ($p = 0,019$ [nominellt signifikant]).

RBC transfusion rate

RBC transfusion rate under den dubbelblindade behandlingsperioden var i median 0 enheter per månad för MMB-behandlade jämfört med 0,4 enheter per månad för RUX-behandlade ($p < 0,001$ [nominellt signifikant]).

Anemigruppen

TSS response rate (symtomminskning)

TSS svarsfrekvens var för anemipatienter med Hb <10g/dL 25% i MMB-gruppen och 36,2% i RUX-gruppen (nominellt [-----]). Denna skillnad i svarsfrekvens mellan MMB- och RUX-behandlade patienter var numeriskt mindre än den skillnad som observerades i ITT-populationen.

TI rate och TD rate

Andelen transfusionsoberoende (TI rate) i gruppen anemipatienter med Hb <10g/dL var överlag och som förväntat lägre än i ITT-populationen. Den var dock fortfarande högre i MMB-gruppen (46,5%) än i RUX-gruppen (27,4%)(nominellt [-----]).

Andelen transfusionsberoende (TD rate) i anemigruppen [-----] ITT-populationen. Den var [-----]

SIMPLIFY-2

Metod

SIMPLIFY-2 var en randomiserad, öppen, fas 3 multicenter-studie med syftet att utvärdera effekt och säkerhet för momelotinib (MMB) jämfört med bästa tillgängliga behandling (BAT, best available therapy)^{10,11}. Patienterna i studien hade tidigare behandlats med ruxolitinib. Det primära effektmåttet var SRR (reduktion av mjältvolym $\geq 35\%$ jämfört med baslinjen) vid vecka 24. Studien var designad för att testa den primära hypotesen att MMB hade bättre effekt (superiority) jämfört med BAT vad avser SRR vecka 24.

I studien inkluderades vuxna patienter (≥ 18 år) med palpabel splenomegali ≥ 5 cm under vänster revbensbåge och en bekräftad diagnos av primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytomi myelofibros. Ytterligare kriterier var att patienterna tidigare skulle ha fått behandling med ruxolitinib (ingen washout tillåten, och stabil dos behållen för patienter som behandlades med ruxolitinib vid screeningen).

Studiedesign

Patienterna stratifierades utifrån följande kriterier vid baslinjen:

- Transfusionsberoende (ja eller nej)
- Total symptom score (TSS) vid baslinjen (< 18 eller ≥ 18)

Patienterna randomiserades 2:1 till endera

- MMB 200 mg en gång dagligen
- BAT

Studiepopulationer

ITT-populationen inkluderade alla randomiserade patienter ($n=156$) och utgjorde den primära analyspopulationen för alla effektmått. ITT-populationerna för MMB och BAT bestod av 104 respektive 52 patienter.

Post hoc-analyser av subgruppen av patienter med måttlig till svår anemi i SIMPLIFY-2 använde (liksom i SIMPLIFY-1) tröskelvärdet Hb < 10 g/dL. För TLV:s utvärdering och i enlighet med den godkända indikationen är det utöver ITT-populationen gruppen med måttlig till svår anemi som är den relevanta.

Behandlingar och dosering

Startdosen av MMB för alla patienter var 200 mg. Doseringsavbrott och/eller dosreduktioner av MMB till 150 mg eller 100 mg baserades på trombocytantal. Patienter i BAT-gruppen erhö

¹⁰ Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018 Feb;5(2):e73-e81.

¹¹ Harrison CN, Vannucchi AM, Recher C, Passamonti F, Gerds AT, Hernandez-Boluda JC et al. Momelotinib versus Continued Ruxolitinib or Best Available Therapy in JAK Inhibitor-Experienced Patients with Myelofibrosis and Anemia: Subgroup Analysis of SIMPLIFY-2. *Adv Ther.* 2024 Sep;41(9):3722-3735.

behandling med dosering och administrering enligt provarens val i enlighet med standardbehandling (standard of care). BAT kunde bestå av, men begränsades inte till, ruxolitinib, kemo-terapi (till exempel hydroxyurea), anagrelid, kortikosteroider, hematopoietiska tillväxtfaktorer, immunmodulerare, androgener, interferon-alfa eller ingen MF-behandling.

Den BAT som mest frekvent administrerades var ruxolitinib (89%), men många BAT-läkemedel kunde användas i kombination eller sekventiellt. De vanligaste behandlingarna efter ruxolitinib var hydroxyurea (23%) och kortikosteroider (12%). 14 patienter (27%) behandlades med ruxolitinib plus ytterligare läkemedel, där det vanligaste var hydroxyurea följt av kortikosteroider.

Effektmått

De primära och sekundära effektmått redovisas i nedanstående tabell 3. De sekundära effektmått utvärderades enligt en hierarkisk sekvens där fortsatt formell sekventiell testning kunde genomföras endast om nollhypotesen förkastades. Om nollhypotesen inte förkastades avslutades den formella, sekventiella testningen och endast nominell signifikans tillskrevs de efterföljande effektmått. I avsaknad av vedertagna svenska begrepp används de engelska förkortningarna för effektmått.

- SRR (splenic response rate)
- TSS response rate (total symptom score response rate)
- TI rate (transfusion independence rate)
- TD rate (transfusion-dependent rate)
- RBC transfusion rate (red blood cell transfusion rate)

Tabell 3. Primära och sekundära effektmått i SIMPLIFY-2¹²

Endpoint	Assessment	Time point	Definition
Primary	SRR ≥35%	Week 24	Proportion of subjects who achieved a ≥35% reduction in spleen volume at Week 24 from baseline as measured by MRI or CT
Secondary	TSS response rate	Week 24	Proportion of subjects that had a ≥50% reduction in the modified MPN-SAF v2.0 score ^a from baseline
	RBC transfusion rate	In the double-blind treatment period (RT phase)	Average number of RBC units per subject-month during treatment
	TI rate	Week 24	Defined as absence of RBC transfusion and no hemoglobin level below 8 g/dL in the prior 12 weeks, excluding cases associated with clinically overt bleeding
	TD response rate	Week 24	Defined as at least four units of RBC transfusion or a hemoglobin level below 8 g/dL in the 8 prior week's excluding cases associated with clinically overt bleeding

^aThe modified MPN-SAF v2.0 used in the study included eight questions, of which seven questions were used to calculate TSS (inactivity was excluded).

Baslinjekaraktäristika

Baslinjekaraktäristika för patienter i ITT-populationen redovisas i Bilaga 2.

¹² MPN-SAF står för Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form. De tio symptom som ingår är mest allvarliga trötthet, tidig mättnadskänsla, obehagskänsla i buken, inaktivitet, koncentrationssvårigheter, nattsvetningar, klåda, smärta i ben, feber och viktnedgång.

Resultat

Resultat – primärt effektmått (SRR, reduktion av mjältstorlek)

I ITT-populationen reducerades mjältvolymen $\geq 35\%$ jämfört med baslinjen i 7% av patienter som erhöll MMB och i 6% av patienter som erhöll BAT. MMB uppnådde inte superiority jämfört med BAT för det primära effektmåttet mjältrespons ($p=0,90$).

Motsvarande resultat i anemipopulationen (Hb <10 g/dL) var 9% i MMB-gruppen och 5% i BAT-gruppen (nominellt p-värde: 0,59).

Resultaten avser vecka 24.

Resultat – sekundära effektmått

Samtliga resultat avser vecka 24.

ITT-populationen

TSS response rate (symtomminskning)

Det förelåg en nominellt signifikant bättre TSS svarsfrekvens vecka 24 för MMB (26%) jämfört med BAT (6%) ($p=0,0006$).

TI rate och TD rate

Andelen transfusionsberoende (TI rate) var 43% i MMB-gruppen och 21% i BAT-gruppen ($p=0,001$ [nominellt signifikant]).

Andelen transfusionsberoende (TD rate) var 50% för MMB jämfört med 64% för BAT (nominellt $p=0,10$).

RBC transfusion rate

RBC transfusion rate var i median 0,5 enheter per månad för MMB-behandlade jämfört med 1,2 enheter per månad för BAT-behandlade (nominellt p-värde: 0,39).

Anemigruppen

TSS response rate (symtomminskning)

Hos anemipatienter med Hb <10 g/dL förelåg en nominellt högre TSS svarsfrekvens för MMB-behandlade jämfört med BAT-behandlade (32,3% vs 2,6%, nominellt [-----]).

TI rate

Andelen transfusionsberoende i gruppen anemipatienter med Hb <10 g/dL var nominellt högre i MMB-gruppen än i BAT-gruppen (33,3% vs 12,8%, nominellt [-----]).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén

Omjjaras säkerhet utvärderades i tre randomiserade, aktivt kontrollerade multicenterstudier på vuxna med myelofibros (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 och SIMPLIFY-2). Bland patienter behandlade med Omjjara 200 mg dagligen under den randomiserade behandlingsperioden i de kliniska studierna (n = 448) var de vanligaste biverkningarna diarré (23 %), trombocytopeni (21 %), illamående (17 %), huvudvärk (13 %), yrsel (13 %), trötthet (12 %), asteni (11 %), buksmärta (11 %) och hosta (10 %).

Den vanligaste allvarliga biverkningen (\geq grad 3) var trombocytopeni (11 %). Den vanligaste biverkningen som ledde till utsättning av Omjjara var trombocytopeni (2 %). Den vanligaste biverkningen som krävde dossänkning och/eller behandlingsavbrott var trombocytopeni (7 %).

TLV:s diskussion

De randomiserade fas 3-studier som ligger till grund för den aktuella utvärderingen är SIMPLIFY-1 (JAK-hämmarnaiva patienter) och SIMPLIFY-2 (patienter tidigare behandlade med ruxolitinib). Det primära effektmåttet i båda studierna var reduktion av mjältstorlek (mätt som SRR). Sekundära effektmått innefattade symptomminskning (mätt som TSS-svar) och andel patienter som var transfusionsoberoende respektive transfusionsberoende. TLV:s kliniska expert anger att patienterna i båda studierna är representativa för de patienter som skulle kunna bli aktuella för behandling med Omjjara i Sverige

SIMPLIFY-1 var en non-inferiority-studie som jämförde momelotinib med ruxolitinib. Det primära effektmåttet reduktion av mjältvolym uppnåddes (effekten i detta avseende kan alltså anses jämförbar), men det sekundära effektmåttet symptomminskning uppnåddes inte. De andra sekundära effektmåtten (andelar transfusionsoberoende respektive transfusionsberoende patienter) kunde därför inte utvärderas för statistisk signifikans, men det förelåg en numerisk fördel för momelotinib.

Angående att icke-inferioritet inte uppnåddes för symptomminskning är det relevant att den numeriska skillnaden mellan behandlingsarmarna var mindre i subgruppen av patienter med måttlig till svår anemi, alltså den grupp som i enlighet med den godkända indikationen är relevant för TLV:s utvärdering. Ett antal egenskaper i studiedesign, som avsaknad av stratifiering baserat på TSS vid baslinjen, kan enligt företaget ha bidragit till resultatet. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA¹³ håller med om detta, och betonar som en viktig bidragande faktor den obalans som förelåg mellan behandlingsarmarna vad gäller andel patienter som tidigt avbröt behandlingen. Att så var fallet berodde på att i studiens design ingick olika säkerhetsbaserade kriterier för behandlingsavbrott i respektive behandlingsarm. Till stöd för sin slutsats genomförde EMA *post hoc* "missing data sensitivity analyses".

SIMPLIFY-2 var en superiority-studie som jämförde momelotinib med bästa tillgängliga behandling (BAT). BAT utgjordes i studien till cirka 90% av ruxolitinib, och TLV bedömer att underlaget är tillräckligt adekvat för att utvärdera den relativa effekten av momelotinib jämfört med det relevanta jämförelsealternativet, ruxolitinib.

Det primära effektmåttet överlägsen effekt avseende reduktion av mjältvolym uppnåddes inte och effekten i detta avseende kan alltså anses jämförbar. De sekundära effektmåtten kunde

¹³ EMA, European Medicines Agency. Omjjara European Public Assessment Report. Report date: 9 November 2023.

därför inte utvärderas för statistisk signifikans, men det förelåg en numerisk fördel för momelotinib vad gäller symtomminskning och andelar transfusionsberoende respektive transfusionsberoende patienter.

Andelen patienter som uppfyllde svarskriteriet för reduktion av mjältvolym var generellt lägre i SIMPLIFY-2 än i SIMPLIFY-1, både för momelotinib och BAT. Företaget framhåller avsaknaden av en "washout period" efter föregående behandling med ruxolitinib som en förklaring, något som EMA håller med om. En numerisk skillnad till momelotinibs fördel fanns vad gäller symtomminskning. En tänkbar bidragande förklaring kan vara att studien var oblandad.

Den statistiska utvärderingen gjordes baserat på ITT-populationen i respektive studie. Enligt den godkända indikationen är dock den patientgrupp som är relevant för TLV:s utvärdering patienter med måttlig till svår anemi. I båda studierna genomfördes *post hoc* subgruppsanalyser av denna patientgrupp och resultaten för de olika effektmåtten var i princip samstämmiga med motsvarande resultat i ITT-populationen, och de numeriska skillnader som fanns var till momelotinibs fördel. TLV bedömer därför att det går att extrapolera resultaten från ITT-populationen till subgruppen patienter med måttlig till svår anemi.

Den aktuella ansökan gäller patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros. I studierna SIMPLIFY-1 och SIMPLIFY-2 hade dock cirka 20-30 procent av patienterna intermediärrisk-1. En större studie (över 1100 patienter) av intermediärrisk och högrisk myelofibros som även inkluderade patienter med intermediärrisk-1 visade dock att denna riskgrupp har en likvärdig effekt av ruxolitinib jämfört med hela studiepopulationen¹⁴. TLV bedömer därför att inklusion av patienter med intermediärrisk-1 i studierna inte nämnvärt påverkar slutsatserna i denna utvärdering.

Företaget har även på TLV:s begäran inkommit med en komplettering angående relativ effekt för patienter med intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros med måttlig till svår anemi i respektive studie. Resultaten stöder slutsatserna som redovisats ovan.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att jämförelserna i studierna sammantaget inte visar någon statistiskt säkerställd skillnad i effekt mellan momelotinib och ruxolitinib mätt som reduktion av mjältstorlek, symtomminskning samt andelarna transfusionsberoende och transfusionsberoende patienter.

TLV bedömer utifrån det befintliga underlaget, att effekten av momelotinib och ruxolitinib för behandling av intermediärrisk-2 och högrisk myelofibros är jämförbar, såväl för JAK-hämmarnaiva patienter som för patienter som tidigare behandlats med ruxolitinib.

¹⁴ Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016 Sep;101(9):1065-73.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Omjjara och Jakavi. Kostnadsjämförelsen utgår från en tvåårig tidshorisont och inkluderar läkemedelskostnader och övriga direkta sjukvårdskostnader.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att Omjjara har jämförbar effekt med Jakavi baseras även TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Omjjara

Rekommenderad dos av Omjjara är 200 mg en gång dagligen. Behandlingen kan pågå så länge nytta-riskförhållandet fortfarande är positivt för patienten enligt behandlande läkares bedömning.¹⁵

Jakavi

Rekommenderad startdos av Jakavi vid MF är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocytantal på 100 000/mm³ till 200 000/mm³ och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocytantal >200 000/mm³. Rekommenderad startdos av Jakavi vid PV är 10 mg givet oralt två gånger dagligen. Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocytantal mellan 50 000/mm³ och <100 000/mm³. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet. Dosen kan titreras på basis av säkerhet och effekt. Behandlingen ska avbrytas vid trombocytantal under 50 000/mm³ eller absoluta neutrofilantal under 500/mm³.¹⁶

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

I Tabell 4 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets kostnadsjämförelse. Omjjara finns i tre styrkor (100, 150 och 200 mg). Samtliga förpackningar innehåller lika många tabletter och har samma ansökta AUP. TLV redovisar därför enbart Omjjara i styrkan 200 mg. Jakavi finns i fyra styrkor (5, 10, 15 och 20 mg). Förpackningsstorleken och AUP är samma för alla styrkor av Jakavi utom 5 mg där AUP är 18 561,51 kronor. Företaget har hämtat priset för Jakavi från *Pris- och beslutsdatabasen* hos TLV.¹⁷

Tabell 4. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Omjjara	Filmdragerade tabletter	200 mg	30 st	37 649,86 kr
Jakavi	Tablett	10-20 mg	56 st	35 143,09 kr

Företaget har redovisat kostnaderna för Omjjara och Jakavi på daglig- och månadsbasis (se Tabell 5). Läkemedelskostnaden för Omjjara baseras på en dos om 200 mg en gång dagligen. För Jakavi skiljer sig doseringen utifrån anemins svårighetsgrad. Patienter med måttlig anemi

¹⁵ EMA, European Medicines Agency. Omjjara: EPAR – Product information.

¹⁶ EMA, European Medicines Agency. Jakavi: EPAR – Product information.

¹⁷ TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. *Pris- och beslutsdatabasen*. <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-databasen.html?product=Jakavi&tab=1> (Hämtad 2024-07-05).

antas få 15 mg två gånger dagligen, och de med svår anemi 10 mg två gånger dagligen. Kostnaden är dock, som tidigare beskrivet, samma för båda styrkorna.

Tabell 5. Läkemedelskostnad för Omjjara och Jakavi på daglig- och månadsbasis

Läkemedel	Dosering	Kostnad per dag	Kostnad per månad
Omjjara	200 mg	1 273,30 kr	38 198,92 kr
Jakavi	10 mg x 2	1 273,41 kr	38 202,42 kr
Jakavi	15 mg x 2	1 273,41 kr	38 202,42 kr

7.2.3 Övriga direkta kostnader

Patienterna som är aktuella för behandling med Omjjara har alla måttlig till svår anemi. Företaget antar i sitt underlag att [---] procent har måttlig anemi och [---] procent svår anemi. Det antas vidare finnas skillnader i behovet av kompletterande anemibehandling mellan Omjjara och Jakavi. Företaget motiverar detta med att Omjjaras verkningsmekanism, hämning av ACVR1, leder till en ökning av serumjärn, som främjar bildningen av röda blodkroppar och därmed lindrar anemin. Patienterna som får Omjjara har således mindre behov av kompletterande anemibehandling än de som får Jakavi.

Erytropoesstimulerande medel (ESA)

[-----]
[-----]
[-----]. Företaget har även inkluderat en administreringskostnad vid första injektionstillfället på 7 044 kronor. [-----]
[-----]. Kostnaden för subkutan injektion baseras på Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2024 (Hematologi Åtgärd: DT021, Bilaga 3).¹⁸

Blodtransfusioner

Patienterna med svår anemi kommer att behöva behandlas med blodtransfusioner. Företaget tillför detta både för de som får Omjjara och Jakavi, men i olika utsträckning. Blodtransfusionsfrekvenserna har härletts från SIMPLIFY-1 och SIMPLIFY-2. Kostnaden per transfusion är 8 365 kronor och har hämtats från Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2024 (DRG: R780, Bilaga 2).¹⁹ Kostnaden per år och transfusionsfrekvenserna per månad visas i Tabell 6 nedan.

Tabell 6. Blodtransfusionskostnad

Population	Läkemedel	Blodtransfusioner per månad	Kostnad per år
JAK-hämmarnaiva	Omjjara	[----]	[----]
	Jakavi	[----]	[----]
JAK-hämmarbehandlade	Omjjara	[----]	[----]
	Jakavi	[----]	[----]

TLV:s diskussion

Företaget har antagit en lägre dos av Jakavi per dygn (20/30 mg) än vad TLV antog i utredningarna av Jakavi (31 mg) och Inrebic (30-31 mg) (dnr 2927/2013; dnr 1201/2021). Läkemedelskostnaderna för Jakavi är således lägre i aktuellt ärende jämfört med tidigare utredningar. Detta antagande är till Omjjaras nackdel. Läkemedelskostnaden för Omjjara är trots dosantagandet lägre än för Jakavi. Potentiellt finns det även anemirelaterade fördelar med Omjjara som skulle kunna innebära besparingar av andra vårdkostnader. Både i SIMPLIFY-1 och SIMPLIFY-2 visade Omjjara på numeriska fördelar avseende anemirelaterade effektmått. Detta kunde dock inte utvärderas för statistisk signifikans eftersom tidigare effektmått i de hierarkiska sekvenserna inte uppnåddes. Biologiskt sett talar Omjjaras verkningsmekanism

¹⁸ Södra Sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2024", 2024.

¹⁹ ibid

för anemifördelar jämfört med andra JAK-hämmare. Det finns dock sammantaget stora osäkerheter kring Omjjaras eventuella anemifördelar enligt EMA:s bedömning, som utöver SIMPLIFY-1 och SIMPLIFY-2 även grundades på den pivotala studien MOMENTUM.²⁰ Behandlingskostnaden för Omjjara understiger den för Jakavi även utan de anemirelaterade fördelarna och därför utreder TLV inte dessa närmare.

TLV:s bedömning: Företagets antaganden om både dosering och tidshorisont bedömer TLV som rimliga. Redan vid dessa två antaganden understiger läkemedelskostnaden för Omjjara den för Jakavi. Potentiellt finns det även anemirelaterade fördelar med Omjjara som skulle kunna innebära besparingar av andra direkta vårdkostnader. Eftersom behandlingskostnaden för Omjjara understiger den för Jakavi utan att TLV beaktar de fördelar som Omjjara eventuellt har i form av minskade vårdkostnader har TLV inte utrett dessa närmare.

²⁰ EMA, European Medicines Agency. Omjjara European Public Assessment Report.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse

Företaget har tillämpat följande antaganden:

- En dos av Jakavi om 10 eller 15 mg två gånger dagligen.
- En dos av Omjjara om 200 mg en gång dagligen.
- Patienter med måttlig anemi [-----].
- Patienter med svår anemi behandlas med blodtransfusioner men i olika utsträckning för Omjjara- och Jakavi-patienter.
- Kostnadsjämförelsen har en tidshorisont på två år.

8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Företagets kostnadsjämförelse visar att både för JAK-hämmarnaiva och JAK-hämmarbehandlade har Omjjara lägre behandlingskostnad än jämförelsealternativet Jakavi. Kostnadsjämförelsen visar på en besparing om cirka 276 000 kronor och 120 000 kronor för respektive kohort (se Tabell 7 och 8).

Tabell 7. Resultat i företagets kostnadsjämförelse – JAK-hämmarnaiva, diskonterat, SEK.

	Omjjara	Jakavi	Skillnad
Läkemedelskostnad	903 423 kr	903 506 kr	- 83 kr
Kostnad för [-----] (ESA)	[----]	[----]	[----]
Kostnad för administrering av ESA	[----]	[----]	[----]
Blodtransfusionskostnad	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	988 493 kr	1 264 604 kr	- 276 111 kr

Tabell 8. Resultat i företagets kostnadsjämförelse – JAK-hämmarbehandlade, diskonterat, SEK.

	Omjjara	Jakavi	Skillnad
Läkemedelskostnad	903 423 kr	903 506 kr	- 83 kr
Kostnad för [-----] (ESA)	[----]	[----]	[----]
Kostnad för administrering av ESA	[----]	[----]	[----]
Blodtransfusionskostnad	[----]	[----]	[----]
Kostnader, totalt	1 130 935 kr	1 250 755 kr	- 119 820 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser för respektive kohort visas i Tabell 9.

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (Grundantagande inom parentes)		Kostnadsskillnad JAK- hämmarnaiva	Kostnadsskillnad JAK- hämmarbehandlade
Grundscenario		- 276 111 kr	- 119 820 kr
Tidshorisont (2 år)	Tidshorisont 1 år	-170 816 kr	- 91 516 kr
	Tidshorisont 3 år	- 378 337 kr	- 147 298 kr
[----]	[----]	[----]	[----]

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

8.2.1 Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse

Företagets antaganden om både dosering och tidshorisont bedömer TLV som rimliga. Läke-medelskostnaden för Omjjara är 83 kronor lägre än den för Jakavi under dessa antaganden. Detta räcker för att TLV ska kunna konstatera att behandlingens kostnad för Omjjara understiger den för Jakavi. Det finns eventuellt även anemirelaterade fördelar med Omjjara men TLV utreder inte dessa närmare eftersom det inte påverkar förslag till beslut.

8.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyserna som TLV utfört utgår från företagets kostnadsjämförelse och presenteras i Tabell 10. Parametrarna som TLV varierar är Omjjaras anemifördelar som innebär besparingar av andra direkta vårdkostnader. Behandlingskostnaden för Omjjara är lägre än den för Jakavi oavsett vilken storlek TLV antar för de anemirelaterade fördelarna. Kostnaden för Omjjara understiger fortfarande den för Jakavi även om TLV justerar bort anemifördelarna helt. Detta understryker att anemifördelarna inte är betydande för TLV:s förslag till beslut.

Tabell 10. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	Kostnadsskillnad JAK-hämarnaiva	Kostnadsskillnad JAK-hämmarbehandlade
Företagets kostnadsjämförelse	- 276 111 kr	- 119 820 kr
Blodtransfusionsfördelen tas bort från Omjjara. [-----].	[---]	[---]
ESA-fördelen tas bort från Omjjara. [-----].	[---]	[---]
Blodtransfusions- och ESA-fördelen tas bort från Omjjara. Det antas inte vara några skillnader i transfusionsfrekvenser och ESA-behandling mellan Omjjara- och Jakavi-patienter.	- 83 kr	- 83 kr

8.2.3 Osäkerheter i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Låg</i>	Kostnadsjämförelsen inkluderar relevanta kostnadsposter som speglar förväntad användning i klinisk praxis.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat	<i>Hög</i>	Det finns stora osäkerheter kring Omjjaras eventuella anemifördelar.
3. Kostnadsjämförelsens precision: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Låg</i>	Behandlingskostnaden för Omjjara är lägre än den för Jakavi då fördelarna för Omjjara avseende behandling av anemi helt justeras bort. Den sammanvägda osäkerheten i utredningen är således låg.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Omjjara och Jakavi har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Kostnadsjämförelsen visar att läkemedelskostnaden för Omjjara understiger läkemedelskostnaden för Jakavi. Potentiellt finns det därutöver även anemirelaterade fördelar med Omjjara som skulle kunna innebära besparingar av andra vårdkostnader. TLV utreder dock inte dessa närmare eftersom det inte påverkar förslag till beslut.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Omjjara ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Ansökan föreslås därför bifallas med begränsning och villkor.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Bilagor

Bilaga 1 - Baslinjekaraktäristika SIMPLIFY-1

Baslinjekaraktäristika för patienter (ITT-populationen) i SIMPLIFY-1

Characteristic	SIMPLIFY-1	
	Momelotinib (N=215)	Ruxolitinib (N=217)
Mean age, years (SD)	65.0 (10.67)	64.4 (10.59)
Male	124 (57.7)	120 (55.3)
Mean body mass index, kg/m ² (SD)	24.9 (4.02)	25.3 (3.99)
Myelofibrosis subtype		
Primary	128 (59.5)	116 (53.5)
Post-PV	48 (22.3)	50 (23.0)
Post-ET	39 (18.1)	51 (23.5)
IPSS risk category		
Intermediate-1	46 (21.4)	43 (19.8)
Intermediate-2	76 (35.3)	67 (30.9)
High	93 (43.3)	107 (49.3)
TSS score, mean (SD)	19.4 (13.18)	17.9 (11.47)
Mean Hb, g/dL (SD)	10.6 (2.10)	10.7 (2.38)
Tablet	186 (86.5)	195 (89.9)
Transfusion independent	147 (68.4)	152 (70.0)
Transfusion dependent	53 (24.7)	52 (24.0)
Mean platelet count, x 10 ³ /μL (SD)	301.1 (207.03)	301.5 (255.88)
Mean absolute neutrophil count, x 10 ³ /μL (SD)	12.0 (13.39)	11.3 (11.04)

dL: deciliter; ET: essential thrombocythemia; g: gram; Hb: hemoglobin; IPSS: International Prognostic Scoring System; L: liter; PV: polycythemia vera; SD: standard deviation; TSS: total symptom score.

Bilaga 2 - Baslinjekaraktäristika SIMPLIFY-2

Baslinjekaraktäristika för patienter (ITT-populationen) i SIMPLIFY-2

Characteristic	SIMPLIFY-2	
	Momelotinib (N=104)	BAT (N=52)
Age, mean (SD)	Mean (SD): 66.4 (8.1)	Mean (SD): 69.4 (7.4)
Males, n (%)	69 (66%)	24 (46%)
Body-mass index, kg/m ² , mean (SD)	26.7 (4.8)	26.2 (3.8)
MF subtype		
Primary	64 (62%)	30 (58%)
Post-PV	18 (17%)	12 (23%)
Post-ET	22 (21%)	10 (19%)
DIPSS risk category		
Intermediate-1	23 (22%)	16 (31%)
Intermediate-2	62 (60%)	28 (54%)
High	19 (18%)	8 (15%)
Total symptom score	18.5 (13.0)	20.5 (16.0)
Duration of ruxolitinib treatment before randomisation, weeks		
Missing data	13 (13%)	9 (17%)
<12 weeks	16 (15%)	10 (19%)
≥12 weeks	75 (72%)	33 (64%)
Hb g/dL, mean (SD)	9.4 (1.9)	9.5 (1.6)
Hb, ≥8 g/dL	77 (74%)	46 (89%)
Transfusion independent		
Yes	32 (31%)	19 (37%)
No	58 (56%)	27 (52%)
Platelet count, x 10 ² platelets per µL, mean (SD)	170.8 (148.0)	126.5 (95.9)
Absolute neutrophil count, x 10 ² cells per µL, mean (SD)	10.2 (13.5)	8.0 (9.9)

BAT: best available therapy; DIPSS: dynamic international prognostic scoring system; ET: essential thrombocythemia; Hb: hemoglobin; ITT: intent-to-treat; Int: intermediate; JAK: Janus kinase; MF: Myelofibrosis; PMF: primary myelofibrosis; PV: polycythemia vera; SD: standard deviation; TSS: total symptom score.