

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

OMJJARA (MOMELOTINIB)

Tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença, em doentes adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinib

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/05/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 26/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Mometotinib

Nome do medicamento: Omjjara

Apresentações:

30 comprimidos revestidos por película doseados a 100 mg, nº registo 5871140

30 comprimidos revestidos por película doseados a 150 mg, nº registo 5871165

30 comprimidos revestidos por película doseados a 200 mg, nº registo 5871157

Titular da AIM: GlaxoSmithKline Trading Services, Ltd.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Omjjara é indicado para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença, em doentes adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinib.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Omjjara (mometotinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença, em doentes adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinib.

Face ao comparador ruxolitinib o medicamento não mostrou valor terapêutico acrescentado, em relação aos doentes que não receberam tratamento prévio com inibidores da JAK (população 1).

Face ao comparador danazol o medicamento mostrou valor terapêutico acrescentado menor, em relação aos doentes que foram previamente tratados com ruxolitinib (população 2).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Omjjara (mometotinib) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A mielofibrose primária é uma neoplasia hematológica mieloproliferativa caracterizada por uma proliferação clonal que muitas vezes é acompanhada de mutações nos genes JAK2 (Janus kinase 2), CALR (*Calreticulin*) ou MPL (*Myeloproliferative leukemia virus oncogene*). A medula óssea é progressivamente substituída por tecido fibroso, que acompanha um quadro de anemia, hepatoesplenomegalia, hematopoiese extramedular, sintomas constitucionais, caquexia, progressão leucêmica e aumento de mortalidade.

Apesar de não haver dados epidemiológicos da realidade nacional, a incidência anual de mielofibrose na Europa está reportada como entre 0.1-1 por 100 000 habitantes.

Apesar da baixa prevalência da mielofibrose primária, esta pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e suas famílias. Os sintomas constitucionais, a fadiga crónica e anemia, bem como as complicações graves como as infeções de repetição e o risco de progressão para leucemia aguda podem levar a internamentos múltiplos e risco de vida.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O momelotinib atua em três vias chave de sinalização envolvidas na fisiopatologia da mielofibrose. É um inibidor da Janus Kinase 1 e 2 do tipo selvagem (JAK1/JAK2) e do mutante JAK2V617F, que contribuem para a sinalização de uma série de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e a função imunológica. A inibição das JAK1 e JAK2 pode melhorar os sintomas constitucionais e da esplenomegalia. O momelotinib e o seu principal metabolito, M21, apresentam maior atividade inibitória para a JAK2 em comparação com JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). Adicionalmente, inibem o recetor da activina A tipo 1 (ACVR1), também conhecido como recetor de activina tipo quinase 2 (ALK2), que produz inibição subsequente da expressão de hepcidina hepática e aumento da disponibilidade de ferro, o que resulta no aumento da produção de glóbulos vermelhos. Os níveis de hepcidina estão elevados na mielofibrose e contribuem para a anemia.

Os principais riscos associados ao momelotinib incluem infeções, trombocitopenia e neutropenia, hepatotoxicidade, eventos adversos cardiovasculares major, trombose e neoplasias.

O momelotinib é administrado por via oral, na forma de comprimidos, estando disponível nas dosagens de 100, 150 e 200mg.

De acordo com as orientações da ESMO e do NCCN, o tratamento da mielofibrose varia de acordo com o risco identificado através do score MIPSS (70 e 70+). Os doentes com baixo/muito baixo risco podem manter-se apenas em observação, sem qualquer intervenção, recebendo transfusões sempre que clinicamente necessário.

Os doentes de risco intermédio têm indicação para tratamento, devendo ser considerada a possibilidade de recrutamento para ensaios clínicos a decorrer. A escolha da terapêutica depende da apresentação clínica:

- anemia: corticosteroides, danazol, talidomida+prednisolona
- esplenomegália/ outros sintomas constitucionais: ruxolitinib, hidroxycarbamida e esplenectomia
- dor óssea localizada ou hematopoiese extramedular sintomática: radioterapia

Os doentes com risco elevado/ muito elevado, nos quais se incluem os doentes com mutações de alto risco, devem ser considerados para transplante hematopoiético (allogénico) ou ensaios clínicos.

O ruxolitinib foi o primeiro inibidor das JAK (JAK) a ser aprovado na Europa e está financiado em Portugal nesta indicação “tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com mielofibrose primária (também conhecida como mielofibrose idiopática crónica), mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em doentes com risco intermédio-2 e risco elevado (score IPSS)”, pelo que constituirá uma opção terapêutica nos doentes de alto risco ou risco intermédio-2. O fedratinib, ainda que tenha AIM nesta indicação, não foi ainda alvo de financiamento pelo estado português.

O tratamento da anemia, além das estratégias anteriormente referidas, poderá requerer a utilização de transfusões de sangue ou de agentes estimuladores da eritropoiese.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de momelotinib *para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença, em doentes adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinib.*

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e o comparador selecionados para avaliação de momelotinib.

Tabela 1: População, intervenção, e comparador selecionado

	População	Intervenção	Comparador
1	Adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK) (População 1)	Momelotinib	Ruxolitinib Terapêutica padrão otimizada*
2	Adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que foram tratados com ruxolitinib (População 2)	Momelotinib	Terapêutica padrão otimizada*

*Inclui esplenectomia, talidomida+prednisolona, hidroxycarbamida, corticóides, danazol e/ou transfusões/agentes estimuladores da eritropoiese

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Mometotinib A dose recomendada é de 200 mg uma vez por dia, por via oral, com ou sem uma refeição. Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal (>15 ml/min). Mometotinib não foi estudado em doentes com doença renal em fase terminal. Não é recomendado ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A dose inicial recomendada de Omjjara é de 150 mg uma vez por dia em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de <i>Child-Pugh</i>). Deve realizar-se uma contagem completa de células sanguíneas e testes à função hepática antes de iniciar o tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme clinicamente indicado. As alterações da dose devem ser consideradas para toxicidades hematológicas e não hematológicas. As reduções de dose são de 50mg em cada redução. O tratamento com deve ser descontinuado em doentes incapazes de tolerar 100 mg uma vez por dia.
----------------------	--------------------------	---

	Medicamento comparador	Ruxolitinib É administrado por via oral, duas vezes por dia, com ou sem alimentos. A dose inicial recomendada na mielofibrose é baseada na contagem de plaquetas; as doses podem variar entre 5 e 20mg. Alterações de dose podem ser devidas a questões relacionadas com a eficácia e com a segurança. Se a eficácia for considerada insuficiente e o hemograma permitir, as doses podem ser aumentadas até um máximo de 5 mg duas vezes por dia, até à dose máxima de 25 mg duas vezes por dia. O tratamento deve ser suspenso para contagens de O tratamento deve ser suspenso para contagens de plaquetas inferiores a 50 000/mm³ ou contagens absolutas de neutrófilos inferiores a 500/mm³. Devem ser consideradas reduções da dose se a contagem das plaquetas descer durante o tratamento. Quando ruxolitinib é administrado com inibidores potentes da CYP3A4 ou inibidores duplos das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ex. fluconazol) a dose unitária de ruxolitinib deve ser reduzida em aproximadamente 50%, administrada duas vezes por dia. Não é necessário ajuste específico de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml/min) a dose inicial recomendada baseada na contagem de plaquetas para doentes com MF deve ser reduzida em aproximadamente 50% para administração duas vezes por dia. Em doentes com MF com alguma afeção hepática a dose inicial recomendada baseada na contagem das plaquetas deve ser reduzida em aproximadamente 50% para administração duas vezes por dia. As doses seguintes devem ser ajustadas com base na monitorização cuidadosa da segurança e eficácia. Talidomida+prednisolona A talidomida é administrada por via oral na dose de 50mg/dia, com prednisolona oral na dose inicial de 0,5 mg/kg (a dose é progressivamente aumentada num período de 3 meses) Hidroxycarbamida As doses têm por base o peso corporal real ou ideal do doente, seja qual for o menor. A dose inicial deve ser entre 15-20mg/Kg/dia (regra geral, 500 a 1000mg), com ajustamento posterior de acordo com os objetivos terapêuticos e potencial toxicidade. A dose é geralmente menor que noutros neoplasmas mieloproliferativos atendendo a que muitos doentes com mielofibrose têm citopenias e reservas limitadas. O ajuste de dose deve ser feito com base no hemograma semanal ou quinzenal até estabilização das doses e depois, se clinicamente indicado. Danazol Administrado por via oral na dose inicial de 200mg duas vezes por dia, podendo ser aumentado até 400mg duas vezes dias, se tolerado. O tratamento deve ser mantido durante pelo menos 3 meses; nos doentes respondedores a dose pode ser reduzida à mínima dose eficaz ao fim de 6 meses. Agentes estimulantes da eritropoiese A darbepoetina ou epoetina são administradas por via subcutânea de acordo com os valores de hemoglobina e avaliação clínica.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Qualidade de vida por escala validada	9	Crítico
Sintomas avaliados por escala validada	9	Crítico
Sobrevivência global	9	Crítico
Necessidades transfusionais	7	Crítico
Terapêutica de resgate	5	Importante
Volume esplênico	5	Importante
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítico
Descontinuação da terapêutica por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos graves	8	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de especial interesse (infecções e citopenias)	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de momelotinib, em duas populações: 1- Adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK); em que a intervenção era momelotinib; e os comparadores ruxolitinib e terapêutica padrão otimizada; 2- Adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que foram tratados com ruxolitinib; em que a intervenção era momelotinib; e o comparador terapêutica padrão otimizada.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de dois estudos: estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1)¹, e o estudo SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM)².

O estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1)¹, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 134 centros, de 22 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 432 doentes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber momelotinib (n= 215); ou ruxolitinib (n= 217), e avaliou a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas. O estudo teve um desenho de não-inferioridade. Este estudo foi considerado relevante para informar o benefício adicional de momelotinib na população 1 definida na matriz de avaliação.

O estudo SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM)², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 107 centros, de 21 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 195 doentes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que tinham recebido previamente tratamento com um inibidor da JAK, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber momelotinib (n= 130); ou danazol (n= 65), e avaliou a pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose às 24 semanas. Este estudo foi considerado relevante para informar o benefício adicional de momelotinib na população 2 definida na matriz de avaliação.

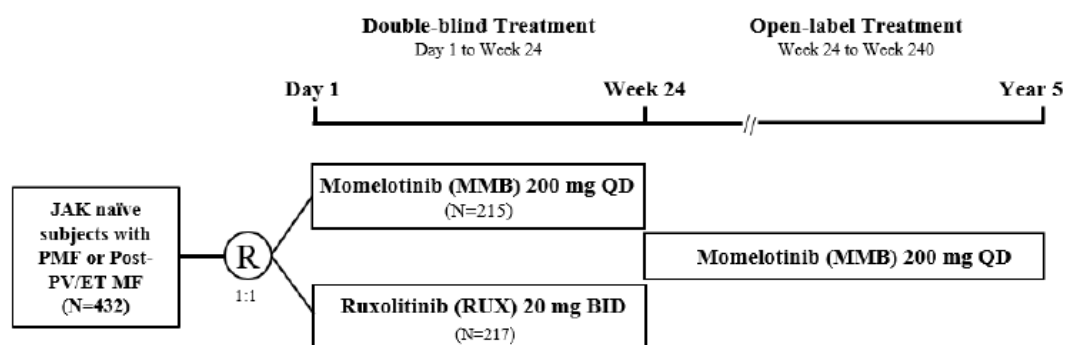
Descrição dos estudos avaliados

Estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1)¹

Desenho do estudo

O estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1)¹, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 134 centros, de 22 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 432 doentes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber momelotinib, por via oral, na dose de 200 mg uma vez por dia (n= 215); ou ruxolitinib, por via oral, com doses entre 5 mg e 20 mg duas vezes por dia (n= 217), e avaliou a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas. O estudo teve um desenho de não-inferioridade. O desenho do estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1) encontra-se na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1)¹



BID= twice daily; PMF=primary myelofibrosis; post-PV/ET MF=post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis; QD=once daily; R=randomization

Fonte: Extraído de referência 1

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos; com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial; com esplenomegália palpável pelo menos 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo; que, na opinião do investigador, necessitavam de tratamento para a mielofibrose; de alto risco ou risco intermédio-2 de acordo com o *International Prognostic Scoring System* (IPSS) para mielofibrose primária, ou risco intermédio-1 de acordo com o IPSS e associado com

esplenomegália sintomática, hepatomegália, anemia (hemoglobina inferior a 10 g/dL), e/ou ausência de resposta à terapêutica disponível.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma contagem de neutrófilos igual ou superior a $0,75 \times 10^9/L$; uma contagem de plaquetas de pelo menos $50 \times 10^9/L$; uma contagem de blastos no sangue periférico inferior a 10%; transaminases não superior a 3 vezes o limite superior do normal; depuração de creatinina igual ou superior a 45 mL/min; bilirrubina direta não superior a duas vezes o limite superior do normal; e um estado funcional ECOG de 0, 1, ou 2.

Foram excluídos os doentes submetidos previamente a esplenectomia; submetidos a irradiação esplénica nos três meses prévios; VIH positivo; com hepatite A, B, ou C, aguda ou crónica ativa; ou que tivessem sido previamente tratados com inibidores da JAK.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo (ruxolitinib), que usou momelotinib-placebo devido a diferenças no número de tomas diárias dos dois fármacos em comparação, em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento.

A aleatorização foi estratificada por dependência de transfusões (sim vs. não), e contagem de plaquetas ($<100 \times 10^9/L$ vs. $\geq 100 \times 10^9/L$ e $\leq 200 \times 10^9/L$ vs. $>200 \times 10^9/L$).

Mometotinib, ruxolitinib, e placebo apresentavam aspeto e embalagens idênticas, pelo que doentes, investigadores, e pessoal do promotor desconheciam os braços a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

O estudo teve lugar em 134 centros, de 22 países (Portugal não participou).

Durante as 24 semanas da fase em dupla ocultação, os doentes tiveram 13 visitas de estudo, a cada duas semanas, às 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, e 24 semanas.

Os doentes alocados a momelotinib, receberam momelotinib na dose de 200 mg por via oral, uma vez por dia, auto-administrada de manhã. O momelotinib podia ser interrompido e/ou reduzido, sequencialmente, para 150 mg ou 100 mg no caso de trombocitopenia.

Os doentes alocados a ruxolitinib receberam uma dose em função de parâmetros laboratoriais (Tabela 4), que podia variar entre 5 mg e 20 mg, por via oral, duas vezes por dia, auto-administrada de manhã. O ruxolitinib podia ser interrompido e/ou reduzido, no caso de trombocitopenia.

Tabela 4: Doses iniciais de ruxolitinib (estudo SIMPLIFY-1)

Platelet Count	CrCl $\geq$ 60 mL/min		CrCl < 60 mL/min	
	AST or ALT < 2 x ULN	AST or ALT $\geq$ 2 x ULN	AST or ALT < 2 x ULN	AST or ALT $\geq$ 2 x ULN
> 200 x 10 ⁹ /L	20 mg BID	20 mg BID	20 mg BID	20 mg BID
$\geq$ 150 x 10 ⁹ /L and $\leq$ 200 x 10 ⁹ /L	15 mg BID	15 mg BID	15 mg BID	15 mg BID
$\geq$ 100 x 10 ⁹ /L and < 150 x 10 ⁹ /L	15 mg BID	10 mg BID	10 mg BID	10 mg BID
$\geq$ 50 x 10 ⁹ /L and < 100 x 10 ⁹ /L	5 mg BID	Not eligible	5 mg BID	Not eligible

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; ULN = upper limit of normal

Fonte: Extraído de referência 1

Foram efetuados exames de imagem do baço (TAC ou RMN) no basal, e depois nas semanas 12 e 24. Foi avaliada a resposta ao tratamento, utilizando o *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)* às 12 e às 24 semanas. Foi avaliado o estado funcional ECOG no basal, e em todas as visitas até à semana 12, e depois nas semanas 16, 20, e 24. Foi efetuado mielograma/biópsia óssea na semana 24.

No basal, e nas semanas 4, 8, 12, 16, 20, e 24, os doentes efetuaram avaliações de qualidade de vida, utilizando os seguintes instrumentos: MPN-SAF, EQ-5D, e SF-36. Foi ainda aplicado em todas as visitas o PGIC.

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas.

As medidas de eficácia secundárias foram a taxa de resposta na pontuação total de sintomas (MPN-SAF) na semana 24, definida como uma redução de pelo menos 50% na pontuação total de sintomas (MPN-SAF), entre o basal e a semana 24; a taxa de transfusão de sangue, definida como o número médio de unidades transfusão de concentrado eritrocitário por doente-mês durante as 24 semanas de estudo; a taxa de independência de transfusões, definida como a proporção de doentes independentes de

transfusão na semana 24, em que a independência de transfusão foi definida como ausência de transfusões de concentrado eritrocitário e hemoglobina igual ou superior a 8 g/dL nas 12 semanas anteriores; e a taxa de dependência de transfusões na semana 24, definida como a proporção de doentes que recebeu pelo menos 4 unidades de concentrado eritrocitário ou uma hemoglobina abaixo de 8,0 g/dL nas 8 semanas anteriores.

Análise estatística

O objetivo primário do estudo era demonstrar a não inferioridade de momelotinib em relação a ruxolitinib, sendo a não-inferioridade definida como uma taxa de resposta esplénica de momelotinib superior a 60% da taxa de resposta de ruxolitinib ($p_a - 0,6p_c > 0$, onde p_a é a taxa de resposta esplénica de momelotinib, e p_c é a taxa de resposta esplénica de ruxolitinib). Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) para a diferença nas taxas de resposta esplénica $p_a - 0,6p_c$ fosse superior a 0, ficaria demonstrada a não inferioridade. No caso de demonstrada a não inferioridade, seria testada a superioridade, utilizando o intervalo de confiança a 95% da diferença nas taxas de resposta esplénica $p_a - p_c$: se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) desta diferença fosse superior a 0, seria demonstrada a superioridade.

O primeiro objetivo secundário do estudo era demonstrar a não inferioridade de momelotinib em relação a ruxolitinib, sendo a não-inferioridade definida como uma taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib superior a 67% da taxa de resposta de ruxolitinib ($p_a - 0,67p_c > 0$, onde p_a é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib, e p_c é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de ruxolitinib). Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) para a diferença na taxa de resposta da pontuação total de sintomas $p_a - 0,67p_c$ fosse superior a 0, ficaria demonstrada a não inferioridade.

Partindo do pressuposto que a taxa de resposta esplénica nos dois braços de tratamento seria de 34%, estimou-se que seriam necessários 420 participantes, numa aleatorização de 1:1, para detetar não-inferioridade, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), com um poder de 90%.

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados no braço a que foram alocados.

O estudo foi controlado para multiplicidade relacionada com a análise das medidas de resultado primária e secundárias, uma sequência hierarquizada de testes, seguindo a sequência descrita em 6.15.

De acordo com este método, quando uma dada hipótese nula é rejeitada, o alfa alocado a essa hipótese é realocado à hipótese seguinte.

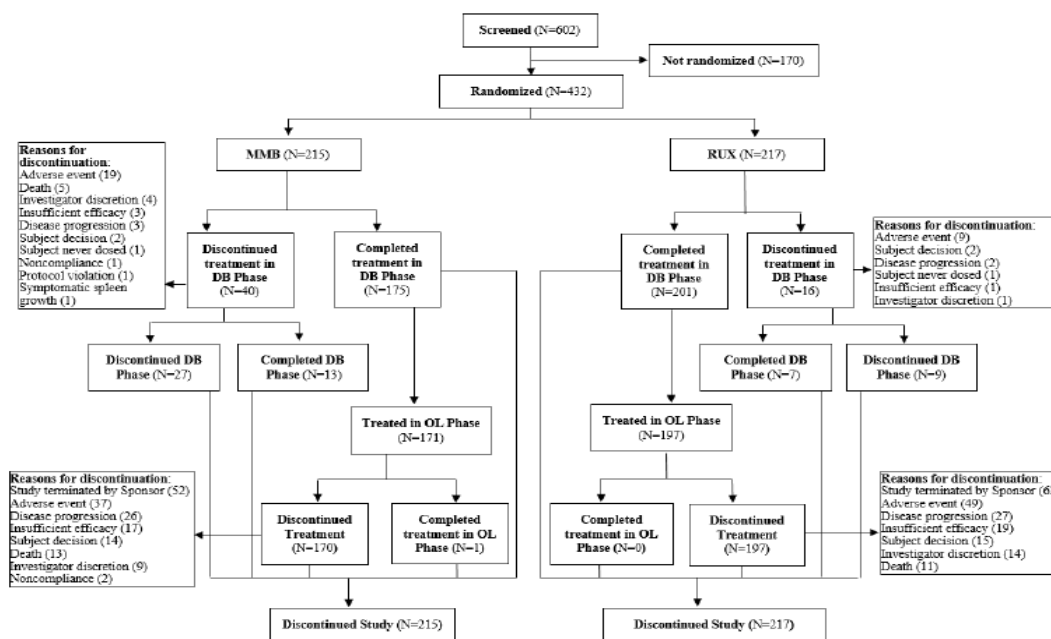
Resultados

Fluxo de participantes

O estudo teve lugar em 134 centros, de 22 países (Portugal não participou), tendo incluído 432 doentes, tendo-se iniciado a 6 de dezembro de 2013 e data de corte de 12 de Setembro de 2016. Foram triados 602 doentes, dos quais 432 doentes (71,8%) foram aleatorizados. Receberam a medicação de estudo 214/215 doentes (99,5%) no grupo momelotinib, e 216/217 doentes (99,5%) no grupo controlo. Descontinuaram precocemente tratamento 40 doentes (18,6%) no grupo momelotinib, e 16 doentes (7,4%) no grupo controlo, a maioria por eventos adversos.

O fluxo de participantes é apresentado na Figura 2.

Figura 2: *Fluxo de participantes (estudo SIMPLIFY-1)*



DB = double-blind; MMB = momelotinib; OL = open-label; RUX = ruxolitinib

Fonte: Extraído de referência 1

Características demográficas basais de participantes

Na população ITT, a idade média era 64,7 anos, 56,5% eram do sexo masculino, 82,6% era de raça de branca e 8,6% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

Estes dados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5: As características demográficas da população (estudo SIMPLIFY-1)

	Double-blind Phase			Open-label Phase (Week 24 Onward)			Overall Exposed to MMB
	MMB (N=215)	RUX (N=217)	Total (N=432)	Continuing (MMB to MMB) (N=171)	Switch (RUX to MMB) (N=197)	Total (N=368)	Total (N=412)
Age (years) at Baseline							
N	215	217	432	171	197	368	412
Mean (SD)	65.0 (10.67)	64.4 (10.59)	64.7 (10.62)	64.2 (10.76)	64.2 (10.62)	64.2 (10.67)	64.6 (10.64)
Median	67.0	66.0	66.0	66.0	66.0	66.0	66.0
Q1, Q3	59.0, 72.0	59.0, 71.0	59.0, 72.0	58.0, 71.0	59.0, 71.0	59.0, 71.0	59.0, 71.5
Min, Max	28,85	25,86	25,86	28,85	25,86	25,86	25,86
Age Group (years)							
< 65	90 (41.9%)	95 (43.8%)	185 (42.8%)	78 (45.6%)	89 (45.2%)	167 (45.4%)	179 (43.4%)
≥ 65	125 (58.1%)	122 (56.2%)	247 (57.2%)	93 (54.4%)	108 (54.8%)	201 (54.6%)	233 (56.6%)
Sex at Birth							
Male	124 (57.7%)	120 (55.3%)	244 (56.5%)	101 (59.1%)	108 (54.8%)	209 (56.8%)	232 (56.3%)
Female	91 (42.3%)	97 (44.7%)	188 (43.5%)	70 (40.9%)	89 (45.2%)	159 (43.2%)	180 (43.7%)
Race							
White	179 (83.3%)	178 (82.0%)	357 (82.6%)	139 (81.3%)	161 (81.7%)	300 (81.5%)	340 (82.5%)
Black or African American	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)	2 (1.2%)	2 (1.0%)	4 (1.1%)	4 (1.0%)
Asian	17 (7.9%)	20 (9.2%)	37 (8.6%)	15 (8.8%)	20 (10.2%)	35 (9.5%)	37 (9.0%)
Not Permitted	15 (7.0%)	16 (7.4%)	31 (7.2%)	13 (7.6%)	13 (6.6%)	26 (7.1%)	28 (6.8%)
Other	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)	2 (1.2%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)	3 (0.7%)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	6 (2.8%)	4 (1.8%)	10 (2.3%)	6 (3.5%)	4 (2.0%)	10 (2.7%)	10 (2.4%)
Not Hispanic or Latino	191 (88.8%)	194 (89.4%)	385 (89.1%)	149 (87.1%)	177 (89.8%)	326 (88.6%)	368 (89.3%)
Not Permitted	18 (8.4%)	19 (8.8%)	37 (8.6%)	16 (9.4%)	16 (8.1%)	32 (8.7%)	34 (8.3%)
Geographic Region							
Western Europe/North America	128 (59.5%)	113 (52.1%)	241 (55.8%)	98 (57.3%)	100 (50.8%)	198 (53.8%)	228 (55.3%)
Eastern Europe	70 (32.6%)	86 (39.6%)	156 (36.1%)	58 (33.9%)	79 (40.1%)	137 (37.2%)	149 (36.2%)
Asia	17 (7.9%)	18 (8.3%)	35 (8.1%)	15 (8.8%)	18 (9.1%)	33 (9.0%)	35 (8.5%)

Fonte: Extraído de referência 1

No basal, 56,5% tinham mielofibrose primária, 22,7% mielofibrose pós-policitemia vera, e 20,8% mielofibrose pós-trombocitemia essencial; o tempo médio desde o diagnóstico de mielofibrose era 4,6 anos; o volume do baço era 2.185 cm³; a pontuação total de sintomas era 18,7; o valor palpável de baço era 12,5 cm; 20,6% apresentavam IPSS intermédio-1; sem diferenças entre grupos de tratamento. Mais doentes no grupo ruxolitinib apresentavam estado funcional ECOG de 2 (11,5% vs. 7,9%). Mais doentes no grupo momelotinib apresentavam IPSS intermédio-2 (35,3% vs. 30,9%), e mais doentes no grupo ruxolitinib apresentavam IPSS elevado (49,3% vs. 43,3%).

Estes dados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6: As características clínicas da população (estudo SIMPLIFY-1)

Characteristic	Double-blind Phase			Open-label Phase			Overall Exposed to MMB
	MMB (N=215)	RUX (N=217)	Total (N=432)	Continuing (MMB to MMB) (N=171)	Switch (RUX to MMB) (N=197)	Total (N=368)	Total (N=412)
Myelofibrosis Disease Type							
Primary MF	128 (59.5%)	116 (53.5%)	244 (56.5%)	104 (60.8%)	104 (52.8%)	208 (56.5%)	232 (56.3%)
Post-Polycythemia Vera MF	48 (22.3%)	50 (23.0%)	98 (22.7%)	37 (21.6%)	45 (22.8%)	82 (22.3%)	93 (22.6%)
Post-Essential Thrombocythemia MF	39 (18.1%)	51 (23.5%)	90 (20.8%)	30 (17.5%)	48 (24.4%)	78 (21.2%)	87 (21.1%)
Time Since Myelofibrosis Diagnosis (years)							
N	213	217	430	169	197	366	410
Mean (SD)	3.6 (4.75)	3.1 (4.45)	3.3 (4.60)	3.5 (4.59)	3.0 (4.44)	3.3 (4.51)	3.3 (4.60)
Median	1.6	1.5	1.5	1.7	1.5	1.5	1.5
Q1, Q3	0.5, 4.4	0.3, 3.0	0.4, 3.9	0.5, 4.1	0.3, 3.1	0.4, 3.7	0.4, 3.9
Min, Max	0.0, 28.0	0.0, 24.2	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 24.2	0.0, 28.0	0.0, 28.0
Spleen Volume at Baseline (cm³)							
N	214	217	431	171	197	368	411
Mean (SD)	2186.9 (1201.63)	2183.3 (1243.84)	2185.1 (1221.64)	2169.6 (1195.41)	1655.8 (1126.54)	1894.5 (1185.56)	1932.3 (1194.74)
Median	2009.6	1910.8	1915.6	1910.9	1382.1	1607.4	1645.2
Q1, Q3	1347.9, 2727.9	1361.5, 2749.4	1347.9, 2731.3	1320.6, 2811.5	943.7, 2046.3	1046.7, 2491.0	1083.4, 2522.7
Min, Max	324, 6862	206, 9022	206, 9022	352, 6862	121, 8288	121, 8288	121, 8288
Total Symptom Score (TSS) at Baseline							
N	213	214	427	170	194	364	407
Mean (SD)	19.4 (13.18)	17.9 (11.47)	18.7 (12.36)	18.5 (12.52)	17.6 (11.46)	18.0 (11.96)	18.5 (12.41)
Median	17.4	16.4	17.0	17.3	16.2	16.6	16.9
Q1, Q3	8.4, 27.6	8.6, 25.0	8.6, 26.4	8.1, 26.4	8.3, 24.9	8.1, 25.4	8.3, 26.1
Min, Max	0, 53	0, 56	0, 56	0, 52	0, 56	0, 56	0, 56
Palpation Spleen Size (cm)^a							
N	214	217	431	170	197	367	411
Mean (SD)	12.8 (6.01)	12.2 (5.71)	12.5 (5.87)	12.8 (5.87)	6.0 (5.95)	9.1 (6.82)	9.5 (6.90)
Median	12.0	11.0	12.0	12.0	5.0	8.0	9.0
Q1, Q3	7.0, 16.0	8.0, 15.0	7.0, 16.0	7.0, 17.0	0.0, 10.0	4.0, 14.0	5.0, 15.0
Min, Max	5, 30	5, 31	5, 31	5, 28	0, 25	0, 28	0, 30
Palpation Spleen Size (cm)^a							
< 10 cm	77 (35.8%)	81 (37.3%)	158 (36.6%)	60 (35.1%)	146 (74.1%)	206 (56.0%)	223 (54.1%)
≥ 10 cm	137 (63.7%)	136 (62.7%)	273 (63.2%)	110 (64.3%)	51 (25.9%)	161 (43.8%)	188 (45.6%)
Bone Marrow Fibrosis Assessment (n [%])							
0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.5%)	4 (1.1%)	4 (1.0%)
1	21 (9.8%)	15 (6.9%)	36 (8.3%)	17 (9.9%)	16 (8.1%)	33 (9.0%)	37 (9.0%)
2	66 (30.7%)	72 (33.2%)	138 (31.9%)	51 (29.8%)	48 (24.4%)	99 (26.9%)	114 (27.7%)
3	124 (57.7%)	126 (58.1%)	250 (57.9%)	100 (58.5%)	107 (54.3%)	207 (56.3%)	231 (56.1%)
Missing	3 (1.4%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)	2 (1.2%)	23 (11.7%)	25 (6.8%)	26 (6.3%)
International Prognostic Scoring System (IPSS) (n [%])							
Low	0	0	0	0	0	0	0
Intermediate-1	46 (21.4%)	43 (19.8%)	89 (20.6%)	41 (24.0%)	40 (20.3%)	81 (22.0%)	86 (20.9%)
Intermediate-2	76 (35.3%)	67 (30.9%)	143 (33.1%)	61 (35.7%)	61 (31.0%)	122 (33.2%)	137 (33.3%)
High	93 (43.3%)	107 (49.3%)	200 (46.3%)	69 (40.4%)	96 (48.7%)	165 (44.8%)	189 (45.9%)
ECOG Performance Status (n [%])							
Grade – 0	76 (35.3%)	72 (33.2%)	148 (34.3%)	63 (36.8%)	76 (38.6%)	139 (37.8%)	152 (36.9%)
Grade – 1	122 (56.7%)	120 (55.3%)	242 (56.0%)	95 (55.6%)	111 (56.3%)	206 (56.0%)	233 (56.6%)
Grade – 2	17 (7.9%)	25 (11.5%)	42 (9.7%)	13 (7.6%)	10 (5.1%)	23 (6.3%)	27 (6.6%)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; Min = minimum; MMB = momelotinib; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; RUX = ruxolitinib; SD = standard deviation
 For MMB, RUX, and continuing (MMB to MMB) group, the baseline is the last assessment prior to or on the date of randomization.

Fonte: Extraído de referência 1

Eficácia**Taxa de resposta esplénica na semana 24**

Uma resposta esplénica foi definida como uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas.

Na semana 24, 57/215 doentes (26,5%) no grupo momelotinib, e 64/217 doentes (29,5%) no grupo ruxolitinib apresentavam uma resposta esplénica (diferença na proporção não-inferior [pa - 0,6pc>0] 0,09; IC95% 0,02 a 0,16; p= 0,014), tendo sido demonstrada a não-inferioridade. Não foi demonstrada superioridade (diferença entre grupos -0,03; IC95% -0,12 a 0,05; p= 0,45).

Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Taxa de resposta esplénica (estudo SIMPLIFY-1)

	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Responder, n (%)	57 (26.5%)	64 (29.5%)
95% exact CI	0.2074, 0.3294	0.2351, 0.3604
Non-inferior Proportion difference - stratified CMH method (95% CI)	0.09 (0.02, 0.16)	
p-value	0.014	
Non-inferior Proportion difference - unstratified CMH method (95% CI)	0.09 (0.02, 0.16)	
p-value	0.013	
Superior Proportion Difference - Stratified CMH Method (95% CI)	-0.03 (-0.12, 0.05)	
p-value	0.45	
Superior Proportion Difference - Unstratified CMH Method (95% CI)	-0.03 (-0.11, 0.06)	
p-value	0.49	
Superior Proportion Difference - Unstratified Exact Method (95% CI)	-0.03 (-0.12, 0.06)	
p-value	0.52	
Nonresponder, n (%)	158 (73.5%)	153 (70.5%)
Baseline spleen volume not available	1 (0.5%)	0
Spleen volume at week 24 not available	31 (14.4%)	13 (6.0%)
Last participation date < Day 141 in double-blind phase	24 (11.2%)	7 (3.2%)
< 35% spleen volume reduction at Week 24	127 (59.1%)	140 (64.5%)
> 0% spleen volume increase at Week 24	26 (12.1%)	28 (12.9%)

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MMB = momelotinib; RUX = ruxolitinib

Note: 95% Exact CI is based on Clopper-Pearson method without stratification.

Fonte: Extraído de referência 1

Taxa de resposta da pontuação total de sintomas

Os sintomas da mielofibrose foram avaliados pelo *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form* (MPN-SAP).

O MPN-SAP é um questionário que avalia 10 sintomas: fadiga, enfartamento, desconforto abdominal, inatividade, problemas de concentração, suores noturnos, prurido, dores ósseas, febre, e perda involuntária de peso nos últimos 6 meses. Cada um destes sintomas é pontuado entre 0 (ausente) e 10 (pior imaginável). A pontuação total pode variar entre 0 e 100, com as pontuações mais altas indicando sintomas mais graves.

A taxa de resposta da pontuação total de sintomas na semana 24, foi definida como uma redução de pelo menos 50% na pontuação total de sintomas (MPN-SAF), entre o basal e a semana 24.

Na semana 24, observava-se uma resposta da pontuação total de sintomas em 60/215 doentes (28,4%; IC95% 22,5 a 35,0) no grupo momelotinib, e em 89/217 doentes (42,2%) no grupo ruxolitinib (diferença na proporção não-inferior [pa - 0,67pc>0] 0,00; IC95% -0,08 a 0,08; p= 0,98), não tendo sido demonstrada a não-inferioridade.

Taxa de transfusão de sangue

A taxa de transfusão de sangue, definida como o número médio de unidades transfusão de concentrado eritrocitário por doente-mês durante as 24 semanas de estudo.

A taxa de transfusão de sangue foi de 0,43 unidades de CE/mês (IC95% 0,31 a 0,59) no grupo momelotinib, e de 1,51 unidades de CE/mês (IC95% 1,06 a 2,15) no grupo ruxolitinib (risco relativo 0,28; IC95% 0,19 a 0,43; p nominal <0,001).

Sobrevivência global

A sobrevivência global foi uma medida exploratória não ajustada para multiplicidade, tendo sido estimada na população de segurança.

Do total, 61 doentes (28,5%) no grupo momelotinib, e 66 doentes (30,6%) no grupo ruxolitinib morreram durante o estudo (razão de riscos 0,80; IC95% 0,40 a 1,59; p= 0,52). Estes dados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8: Sobrevida global (estudo SIMPLIFY-1)

	Interim Week 24 Analysis		Interim 2, Week 48 Analysis		Final Analysis	
	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)
Subjects with events						
Death, n (%)	14 (6.5%)	19 (8.8%)	34 (15.9%)	39 (18.1%)	61 (28.5%)	66 (30.6%)
Subjects died in the double-blind Phase	8 (57.1%)	4 (21.1%)	8 (23.5%)	4 (10.3%)	8 (13.1%)	4 (6.1%)
Subjects died in open-label Phase	2 (14.3%)	7 (36.8%)	8 (23.5%)	14 (35.9%)	18 (29.5%)	17 (25.8%)
Subjects died in follow-up	4 (28.6%)	8 (42.1%)	18 (52.9%)	21 (53.8%)	35 (57.4%)	45 (68.2%)
Subjects censored, n (%)	200 (93.5%)	197 (91.2%)	180 (84.1%)	177 (81.9%)	153 (71.5%)	150 (69.4%)
Kaplan-Meier estimate of overall survival (months)						
25-percentile (95% CI)	NR	23.23 (17.91, NR)	34.46 (30.42, NR)	35.68 (22.51, NR)	31.47 (24.11, 37.65)	32.26 (23.23, 37.45)
Median (95% CI)	NR	NR	NR (36.01, NR)	NR (36.63, NR)	NR (46.19, NR)	53.06 (48.72, NR)
75-percentile (95% CI)	NR	NR	NR	NR	NR	NR (53.06, NR)
Min, Max	0.72, 29.63	0.36, 29.83	0.72, 41.59	0.36, 41.36	0.72, 59.30	0.36, 56.34
Stratified log-rank test p-value	0.52		0.80		0.97	
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.80 (0.40, 1.59)		0.94 (0.59, 1.49)		0.99 (0.70, 1.41)	

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = Minimum; MMB = momelotinib; NR = not reached; RUX = ruxolitinib

Death in double-blind phase is death that occurred on or after the first double-blind dose up to the earliest of last dose in the double-blind phase + 30 days, or first open-label dose - 1 day. Death in open-label phase is death occurring on or after first open-label dose up to the last open-label MMB dose + 30 days. Death in follow-up phase is the death occurring after 30 days of the last dose in double-blind or open-label phase, whichever the latest. Overall survival (months) = (date of death or censoring - date of the 1st dose in the double-blind phase + 1) / 30.4375.

Fonte: Extraído de referência 1

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelos questionários *Patient Global Impression of Change* (PGIC), EQ-5D, e SF-36.

O PGIC inclui uma única pergunta permitindo uma resposta baseada em 7 opções que variam entre “muitíssimo melhor” e “muitíssimo pior”. Durante a fase em dupla ocultação, 196/215 doentes (91,2%) no grupo momelotinib, e 208/217 doentes (95,9%) no grupo ruxolitinib referiam melhoria dos sintomas.

Em relação ao EQ-5D e SF-36 não se observaram diferenças valorizáveis entre grupos de tratamento. A melhoria percentual no componente físico do SF-36 foi de 9,09% (IC95% -7,1 a 28,6) no grupo momelotinib, e de 7,14% (IC95% -5,26 a 38,4%) no grupo ruxolitinib.

Segurança

No grupo momelotinib, observaram-se eventos adversos em 198/214 doentes (92,5%) e no grupo controlo em 206/216 doentes (95,4%) (risco relativo 0,970; IC95% 0,925 a 1,018; p nominal= 0,217).

Observaram-se eventos adversos graves em 49/214 doentes (22,9%) e no grupo controlo em 39/216 doentes (18,1%) (risco relativo 1,268; IC95% 0,871 a 1,847; p nominal= 0,215).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 27/214 doentes (12,6%) e no grupo controlo em 12/216 doentes (5,6%) (risco relativo 2,271; IC95% 1,182 a 4,364; p nominal= 0,0138).

Observaram-se mortes por eventos adversos em 7/214 doentes (3,3%) e no grupo controlo em 7/216 doentes (3,2%) (risco relativo 1,009; IC95% 0,360 a 2,829; p nominal= 0,986).

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: Eventos adversos (estudo SIMPLIFY-1)

Number (%) of Subjects with Any	Double-blind Phase		Open-label Phase (Weeks 24 to 48)		Overall Exposed to MMB
	MMB (N=214)	RUX (N=216)	Continuing (MMB to MMB) (N=171)	Switch (RUX to MMB) (N=197)	Total (N=411)
TEAE	198 (92.5%)	206 (95.4%)	134 (78.4%)	177 (89.8%)	397 (96.6%)
TEAE with Grade ≥ 3	77 (36.0%)	94 (43.5%)	47 (27.5%)	76 (38.6%)	262 (63.7%)
TEAE with Grade 3 or 4	74 (34.6%)	94 (43.5%)	47 (27.5%)	74 (37.6%)	251 (61.1%)
TEAE related to study drug	139 (65.0%)	143 (66.2%)	67 (39.2%)	111 (56.3%)	289 (70.3%)
TEAE related to study drug with Grade ≥ 3	45 (21.0%)	62 (28.7%)	21 (12.3%)	40 (20.3%)	127 (30.9%)
Serious TEAE	49 (22.9%)	39 (18.1%)	27 (15.8%)	46 (23.4%)	186 (45.3%)
Serious TEAE related to study drug	15 (7.0%)	13 (6.0%)	12 (7.0%)	13 (6.6%)	53 (12.9%)
Non-fatal SAEs	46 (21.5%)	38 (17.6%)	27 (15.8%)	43 (21.8%)	173 (42.1%)
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	27 (12.6%)	12 (5.6%)	15 (8.8%)	29 (14.7%)	120 (29.2%)
TEAE leading to dose reduction or temporary interruption of study drug	39 (18.2%)	79 (36.6%)	18 (10.5%)	35 (17.8%)	129 (31.4%)
TEAE leading to death	7 (3.3%)	7 (3.2%)	1 (0.6%)	7 (3.6%)	42 (10.2%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMB = momelotinib; RUX = ruxolitinib; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
 Adverse events were mapped according to MedDRA Version 22.0. Severity grades were defined by The CTCAE Version 4.03
 Related to study drug under double-blind phase refers to related to the actual treatment received (MMB or RUX). Related to study drug under open-label phase and overall exposed to MMB refers to related to MMB.

Fonte: Extraído de referência 1

Eventos adversos mais frequentes com momelotinib incluíram náuseas (15,9% vs. 3,7%), tonturas (15,9% vs. 11,6%), neuropatia periférica sensitiva (9,3% vs. 5,6%), vômitos (9,3% vs. 3,7%), hipotensão

arterial (8,9% vs. 0,5%), parestesias (7,0% vs. 3,2%), fibrilhação auricular (3,7% vs. 0,9%), aumento da creatinina sérica (4,2% vs. 0,9%), e *flushing* (6,1% vs. 0,5%).

Eventos adversos mais frequentes com ruxolitinib incluíram trombocitopenia (29,2% vs. 18,7%), anemia (37,5% vs. 14,5%), hipertensão arterial (9,3% vs. 4,2%), e dores ósseas (6,9% vs. 1,4%).

Estudo SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM)²

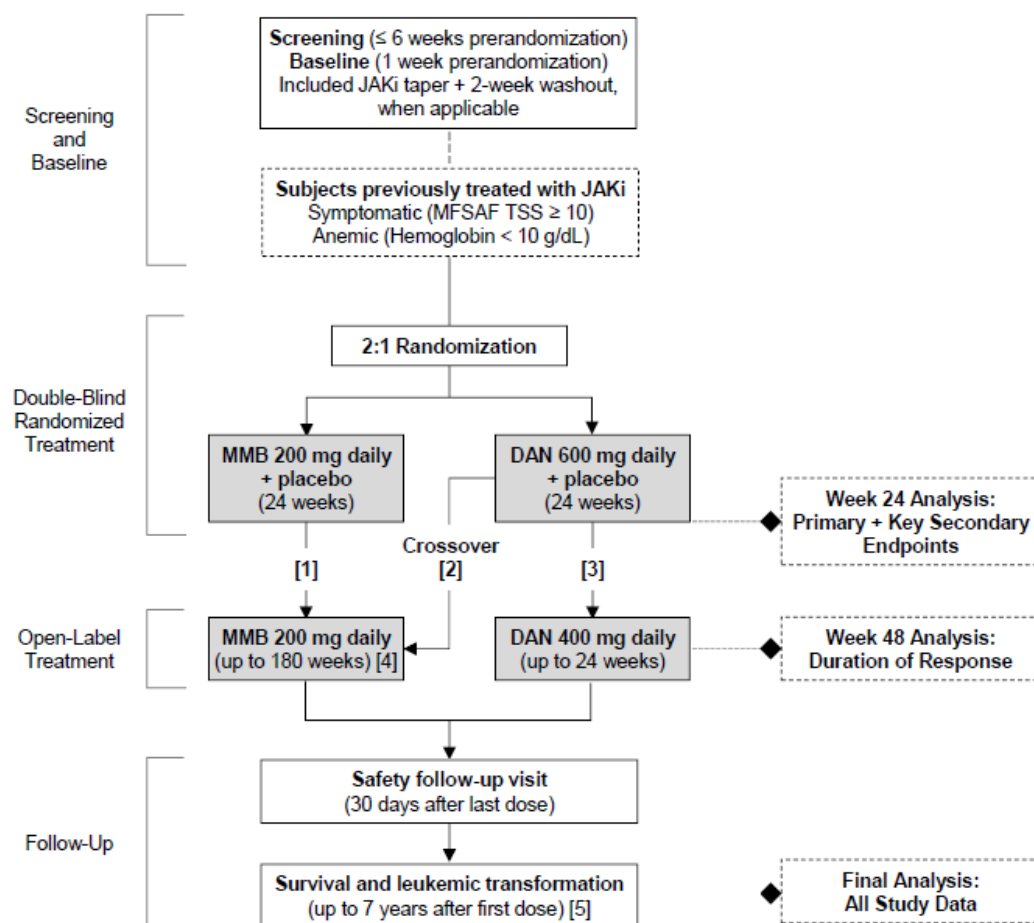
Desenho do estudo

O estudo SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM)², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 107 centros, de 21 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 195 doentes adultos, sintomáticos (definido como pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose [MF-SAF TSS] ≥ 10 unidades), com anemia (hemoglobina < 10 g/dL), com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que tinham recebido previamente tratamento com um inibidor da JAK, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber momelotinib, por via oral, na dose de 200 mg/dia (n= 130); ou danazol, por via oral, na dose de 600 mg/dia (n= 65), e avaliou a pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose às 24 semanas.

As avaliações de triagem foram efetuadas ao longo de 6 semanas, antes da aleatorização, e foram seguidas de um período basal de 7 dias.

O desenho do estudo SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM) encontra-se na Figura 3.

Figura 3: Desenho do estudo SRA-MMB-301/219677 (estudo MOMENTUM)



- [1] MMB-treated subjects who completed ≥ 24 weeks of randomized treatment were eligible for open-label MMB (subject remained blinded). MMB-treated subjects who discontinued treatment early and continued assessments through week 24 or had splenic progression were ineligible for open-label MMB (subject was unblinded).
- [2] Crossover from randomized DAN to open-label MMB was allowed: 1) at end of week 24 if the subject completed the randomized treatment period (subject remained blinded); 2) at end of week 24 if the subject discontinued DAN early but continued study assessments and did not receive prohibited medications unless approved by the sponsor (subject was unblinded); or 3) before the end of week 24 if the subject met criteria for confirmed splenic progression (subject was unblinded).
- [3] DAN-treated subjects receiving clinical benefit after 24 weeks of randomized treatment were eligible for open-label DAN (subject was unblinded).
- [4] Transition to an MMB extension study (SRA-MMB-4365/219627, XAP) was allowed for subjects who completed ≥ 24 weeks of open-label treatment with MMB.
- [5] Subjects who completed the safety follow-up visit in MOMENTUM were transitioned to XAP for long-term survival follow-up.

DAN, danazol; JAKi, Janus kinase inhibitor; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; TSS, total symptom score.

Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos; com mielofibrose primária de acordo com os cr terios de 2016 da OMS; ou mielofibrose p s-policitemia vera ou mielofibrose p s-trombocitemia essencial de acordo com os cr terios IWG-MRT; sintomáticos, definido como pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose [MF-SAF TSS versão 4.0] ≥ 10 unidades; com anemia definida como: 1- se o doente recebeu uma transfusão 28 dias antes do período basal, a Hb pr -transfusão tinha de ser inferior a 10 g/dL, 2- nos outros doentes, quer ainda estivessem a receber ou já não estivessem a receber um inibidor da JAK durante a triagem, a hemoglobina durante o período basal tinha de ser inferior a 10 g/dL; com esplenomegália palpável pelo menos 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo ou um volume não inferior a 450 cm³; que, na opinião do investigador, necessitavam de tratamento para a mielofibrose; de alto risco, risco intermédio-1, ou risco intermédio-2 de acordo com o *Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)*; que tinham sido previamente tratados com um inibidor da JAK durante pelo menos 90 dias, exceto em caso de toxicidade (neste caso pelo menos durante 28 dias).

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma contagem de neutrófilos igual ou superior a $0,75 \times 10^9/L$; uma contagem de plaquetas de pelo menos $25 \times 10^9/L$; uma contagem de blastos no sangue periférico inferior a 10%; transaminases não superior a 3 vezes o limite superior do normal; depuração de creatinina igual ou superior a 30 mL/min; e um estado funcional ECOG de 0, 1, ou 2.

Foram excluídos os doentes submetidos previamente a esplenectomia; submetidos a irradiação espl nica nos três meses prévios; VIH positivo; com hepatite A, B, ou C, aguda ou cr nica ativa; história de cancro da próstata; doentes com angina instável, insuficiência card ica congestiva, e/ou arritmia não controlada, nos 6 meses anteriores; com pontuação *Child-Pugh* ≥ 10 ; ou tratados com: ESA nas últimas 4 semanas, danazol nos últimos 3 meses, tratamento atual com estatinas.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocult  o

Estudo aleatorizado, em dupla ocult  o, com controlo ativo (danazol), em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento.

A aleatorização foi estratificada por necessidade de transfusões nas 8 semanas prévias (0 vs. 1-4 vs. ≥5), pontuação MF-SAF TSS (<22 vs. ≥22), tamanho do baço palpável (<12 vs. ≥12 cm), e centro de investigação.

O estudo usou momelotinib-placebo e danazol-placebo, por momelotinib (comprimidos de vários formatos e cápsulas) e danazol (cápsulas), terem aspetos diferentes, pelo que doentes, investigadores, e pessoal do promotor desconheciam os braços a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

O estudo teve lugar em 107 centros, de 21 países (Portugal não participou).

Durante as 24 semanas da fase em dupla ocultação, os doentes tiveram 9 visitas de estudo, nas semanas 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, e 24 semanas.

Os doentes alocados a momelotinib, receberam momelotinib na dose de 200 mg/dia por via oral. O momelotinib podia ser interrompido e/ou reduzido, sequencialmente, para 150 mg ou 100 mg no caso de trombocitopenia.

Os doentes alocados a danazol, receberam uma dose inicial de 600 mg/dia por via oral (Tabela 10). O danazol podia ser interrompido e/ou reduzido, no caso de trombocitopenia.

Tabela 10: Redução das doses de estudo (estudo MOMENTUM)

	MMB Total Daily Dose (mg)	DAN Total Daily Dose (mg)
Starting dose	200	600
Dose decrement 1	150	400
Dose decrement 2	100	300
Dose decrement 3	50	200

DAN, danazol; MMB, momelotinib.

Fonte: Extraído de referência 2

Foram efetuados exames de imagem do baço (TAC ou RMN) no basal, e depois nas semanas 24 e 48. Foi avaliada a resposta ao tratamento, utilizando a pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose [MF-SAF TSS versão 4.0] efetuado diariamente. Foi avaliado o estado funcional ECOG no basal, e em todas as visitas até à semana 24. Foi avaliado o risco em todas as visitas utilizando o *Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)*.

No basal, e nas semanas 12 e 24, os doentes efetuaram avaliações de qualidade de vida, utilizando os seguintes instrumentos: MPN-SAF, EQ-5D, e EORTC QLQ-C30. Foi ainda aplicado em todas as visitas o PGIC e PROMIS-função física.

Medidas de resultado

O estudo teve duas medidas de resultado primárias: 1- a taxa de resposta utilizando a pontuação total de sintomas do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score* – MFSAF TSS, versão 4.0), definida como uma redução de pelo menos 50% entre o basal e a semana 24; 2- a taxa de independência de transfusões, definida como a proporção de doentes com independência de transfusões entre o basal e a semana 24.

O MF-SAF versão 4.0 é um questionário que avalia 7 sintomas: fadiga, enfartamento, desconforto abdominal, dor óssea, suores noturnos, prurido, dor debaixo das costelas esquerdas. Cada um destes sintomas é pontuado entre 0 (ausente) e 10 (pior imaginável). A pontuação total pode variar entre 0 e 70, com as pontuações mais altas indicando sintomas mais graves. A taxa de independência de transfusões foi definida como a proporção de doentes independentes de transfusão na semana 24, em que a independência de transfusão foi definida como ausência de transfusões de concentrado eritrocitário, e hemoglobina igual ou superior a 8 g/dL nas 12 semanas anteriores.

As medidas de eficácia secundárias incluíram a taxa de resposta esplénica definida a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 25% no volume do baço às 24 semanas; a variação na pontuação total de sintomas do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score* – MFSAF TSS, versão 4.0) entre o basal e a semana 24; a taxa de resposta esplénica definida a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas; e a taxa de ausência de transfusão definida como a proporção de doentes sem transfusão de sangue durante as 24 semanas de estudo.

Análise estatística

Estimou-se que seriam necessários 180 participantes, numa aleatorização de 2:1, para detetar uma diferença de 15% na pontuação total de sintomas (17% com MMB e 2% com DAN), a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), com um poder de 90%; o estudo tinha também um poder de 90% para detetar uma

diferença de 24% (45% vs. 21%) na taxa de independência de transfusões, e para detetar uma diferença de 14% (15% vs. 1,0%) na taxa de resposta esplénica definida a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 25% no volume do baço às 24 semanas, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral).

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados no braço a que foram alocados.

O estudo foi controlado para multiplicidade relacionada com a análise das medidas de resultado primárias e secundárias, utilizando uma sequência hierarquizada de testes, seguindo a sequência descrita em 6.63. e 6.65, utilizando um alfa de 0,05. De acordo com este método, quando uma dada hipótese nula é rejeitada, o alfa alocado a essa hipótese é realocado à hipótese seguinte. Se o resultado do teste de superioridade para a pontuação total de sintomas tivesse significado estatístico, seria testada a superioridade em relação à taxa de independência de transfusões: no caso de o teste de superioridade não ter significado estatístico, seria testada a não-inferioridade, sendo a não-inferioridade definida como uma taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib superior a 80% da taxa de resposta de danazol ($p_a - 0,80p_c > 0$, onde p_a é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib, e p_c é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de danazol). Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) para a diferença na taxa de resposta da pontuação total de sintomas $p_a - 0,80p_c$ fosse superior a 0, ficaria demonstrada a não inferioridade.

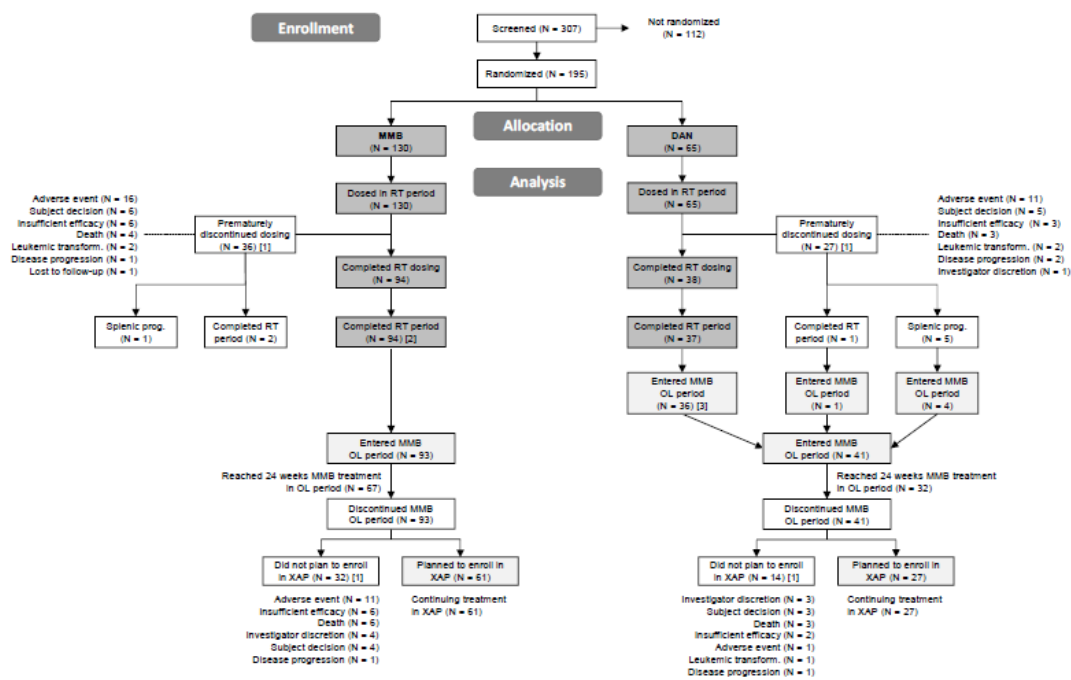
Resultados

Fluxo de participantes

O estudo teve lugar em 107 centros, de 21 países (Portugal não participou), tendo incluído 195 doentes, tendo-se iniciado a 7 de fevereiro de 2020 e data de corte de 17 de Janeiro de 2023. Foram triados 307 doentes, dos quais 195 doentes (63,5%) foram aleatorizados. Receberam a medicação de estudo 130/130 doentes (100%) no grupo momelotinib, e 65/65 doentes (100%) no grupo controlo. Descontinuaram precocemente tratamento 36 doentes (27,7%) no grupo momelotinib, e 27 doentes (41,5%) no grupo controlo, a maioria por eventos adversos.

O fluxo de participantes é apresentado na Figura 4.

Figura 4: Fluxo de participantes (estudo MOMENTUM)



Fonte: Extraído de referência 2

Características demográficas basais de participantes

Na população ITT, a idade média era 71,0 anos, e 9,2% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento. Mais doentes do grupo danazol eram do sexo masculino (67,7% vs. 60,8%), e mais doentes no grupo momelotinib eram de raça de branca (82,3% vs. 76,9%).

Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11: As características demográficas da população (estudo MOMENTUM)

Characteristic	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	Total (N = 195)
Age (years)			
n	130	65	195
Mean (SD)	69.85 (8.24)	71.46 (6.99)	70.38 (7.86)
Median	71.00	72.00	71.00
Min, max	38.0, 86.0	54.0, 86.0	38.0, 86.0
Age category (years), n (%)			
< 65	29 (22.3%)	11 (16.9%)	40 (20.5%)
≥ 65	101 (77.7%)	54 (83.1%)	155 (79.5%)
Sex at birth, n (%)			
Male	79 (60.8%)	44 (67.7%)	123 (63.1%)
Female	51 (39.2%)	21 (32.3%)	72 (36.9%)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	12 (9.2%)	6 (9.2%)	18 (9.2%)
Black or African American	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (2.1%)
White	107 (82.3%)	50 (76.9%)	157 (80.5%)
Other	7 (5.4%)	5 (7.7%)	12 (6.2%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (3.8%)	6 (9.2%)	11 (5.6%)
Not Hispanic or Latino	115 (88.5%)	54 (83.1%)	169 (86.7%)
Not reported	9 (6.9%)	3 (4.6%)	12 (6.2%)
Unknown	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Body mass index (kg/m ²)			
n	129	63	192
Mean (SD)	25.20 (3.69)	25.66 (6.02)	25.35 (4.58)
Median	24.77	24.14	24.57
Min, max	15.8, 41.8	16.7, 56.0	15.8, 56.0
Body mass index category (kg/m ²), n (%)			
< 18.5	2 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
18.5 to < 25	65 (50.0%)	37 (56.9%)	102 (52.3%)
25 to < 30	51 (39.2%)	16 (24.6%)	67 (34.4%)
≥ 30	11 (8.5%)	9 (13.8%)	20 (10.3%)
Geographic region, n (%)			
Asia	11 (8.5%)	6 (9.2%)	17 (8.7%)
Australasia	4 (3.1%)	3 (4.6%)	7 (3.6%)
Europe	98 (75.4%)	44 (67.7%)	142 (72.8%)
North America	17 (13.1%)	12 (18.5%)	29 (14.9%)

Fonte: Extraído de referência 2

Nos grupos momelotinib e danazol, respetivamente, 60,0% e 70,8% tinham mielofibrose primária, 20,8% e 16,9% mielofibrose pós-policitemia vera, e 19,2% e 12,3% mielofibrose pós-trombocitemia essencial. A pontuação total de sintomas era 13,5; o volume do baço era 2.341 cm³; 5,1% apresentavam IPSS intermédio-1; estado funcional ECOG 2 24,1%; sem diferenças entre grupos de tratamento. Mais

doentes no grupo danazol apresentavam IPSS intermédio-2 (61,5% vs. 55,4%), e mais doentes no grupo momelotinib apresentavam IPSS elevado (38,5% vs. 29,2%).

Estes dados podem ser observados na Tabela 12

Tabela 12: As características clínicas da população (I) [estudo MOMENTUM]

Characteristic	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	Total (N = 195)
Myelofibrosis diagnosis, n (%)			
Primary myelofibrosis	78 (60.0%)	46 (70.8%)	124 (63.6%)
Post-polycythemia vera myelofibrosis	27 (20.8%)	11 (16.9%)	38 (19.5%)
Post-essential thrombocythemia myelofibrosis	25 (19.2%)	8 (12.3%)	33 (16.9%)
DIPSS category, n (%)			
Low risk (0 points)	0	0	0
Intermediate-1 risk (1-2 points)	7 (5.4%)	3 (4.6%)	10 (5.1%)
Intermediate-2 risk (3-4 points)	72 (55.4%)	40 (61.5%)	112 (57.4%)
High-risk (5-6 points)	50 (38.5%)	19 (29.2%)	69 (35.4%)
ECOG performance status, n (%)			
0	16 (12.3%)	15 (23.1%)	31 (15.9%)
1	83 (63.8%)	34 (52.3%)	117 (60.0%)
2	31 (23.8%)	16 (24.6%)	47 (24.1%)
JAK2 mutation status, n (%)			
Positive	97 (74.6%)	51 (78.5%)	148 (75.9%)
Negative	28 (21.5%)	12 (18.5%)	40 (20.5%)
Unknown	3 (2.3%)	0	3 (1.5%)
Prior JAK inhibitor total daily dose immediately before enrollment, n (%)			
0	64 (49.2%)	33 (50.8%)	97 (49.7%)
RUX < 20 mg BID or FED ≤ 200 mg	29 (22.3%)	17 (26.2%)	46 (23.6%)
RUX ≥ 20 mg BID or FED > 200 mg	37 (28.5%)	15 (23.1%)	52 (26.7%)
Prior JAK inhibitor therapy duration, n (%)			
< 12 weeks	3 (2.3%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
≥ 12 weeks	127 (97.7%)	63 (96.9%)	190 (97.4%)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 12: As características clínicas da população (II) [estudo MOMENTUM]

Characteristic	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	Total (N = 195)
Prior JAK inhibitor therapy duration, weeks			
Mean (SD)	138.52 (123.02)	124.83 (120.03)	133.96 (121.89)
Median	98.71	95.86	98.57
JAK inhibitor ongoing at screening, n (%)			
Yes	58 (44.6%)	32 (49.2%)	90 (46.2%)
No	72 (55.4%)	33 (50.8%)	105 (53.8%)
Baseline MFSAF TSS			
Mean (SD)	27.96 (13.84)	25.70 (12.79)	27.21 (13.51)
Central laboratory spleen volume (cm ³)			
n	129	63	192
Mean (SD)	2367.10 (1302.27)	2287.95 (1154.83)	2341.13 (1253.33)
Transfusion status, n (%)			
Transfusion independent [1]	17 (13.1%)	10 (15.4%)	27 (13.8%)
Transfusion dependent [2]	63 (48.5%)	34 (52.3%)	97 (49.7%)
Transfusion requiring [3]	50 (38.5%)	21 (32.3%)	71 (36.4%)
Hemoglobin (g/dL), n (%)			
< 8	62 (47.7%)	32 (49.2%)	94 (48.2%)
≥ 8	67 (51.5%)	33 (50.8%)	100 (51.3%)
Hemoglobin (g/dL)			
n	129	65	194
Mean (SD)	8.06 (1.14)	7.86 (0.83)	7.99 (1.05)
Median	8.00	8.00	8.00
Q1, Q3	7.50, 8.80	7.30, 8.40	7.40, 8.69
Min, max	3.8, 10.7	5.7, 9.7	3.8, 10.7
Platelet count (× 10 ⁹ /L), n (%)			
≤ 150	81 (62.3%)	43 (66.2%)	124 (63.6%)
> 150	47 (36.2%)	21 (32.3%)	68 (34.9%)
Platelet count (× 10 ⁹ /L), n (%)			
< 50	18 (13.8%)	13 (20.0%)	31 (15.9%)
≥ 50 to ≤ 150	63 (48.5%)	30 (46.2%)	93 (47.7%)
> 150 to ≤ 300	33 (25.4%)	15 (23.1%)	48 (24.6%)
> 300	14 (10.8%)	6 (9.2%)	20 (10.3%)
Stratification Factors [4]			
Baseline MFSAF TSS, n (%)			
< 22	53 (40.8%)	26 (40.0%)	79 (40.5%)
≥ 22	77 (59.2%)	39 (60.0%)	116 (59.5%)
Palpable spleen length below the LCM (cm), n (%)			
< 12	66 (50.8%)	32 (49.2%)	98 (50.3%)
≥ 12	55 (42.3%)	28 (43.1%)	83 (42.6%)
RBC or whole blood units transfused ≤ 8 weeks before randomization, n (%)			
0	28 (21.5%)	13 (20.0%)	41 (21.0%)
1-4	58 (44.6%)	27 (41.5%)	85 (43.6%)
≥ 5	44 (33.8%)	25 (38.5%)	69 (35.4%)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Taxa de resposta da pontuação total de sintomas

A taxa de resposta utilizando a pontuação total de sintomas do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score – MFSAF TSS*, versão 4.0) foi definida como a proporção de doentes uma redução de pelo menos 50% entre o basal e a semana 24.

O MF-SAF versão 4.0 é um questionário que avalia 7 sintomas: fadiga, enfartamento, desconforto abdominal, dor óssea, suores noturnos, prurido, dor debaixo das costelas esquerdas. Cada um destes sintomas é pontuado entre 0 (ausente) e 10 (pior imaginável). A pontuação total pode variar entre 0 e 70, com as pontuações mais altas indicando sintomas mais graves.

Na semana 24, observava-se uma resposta da pontuação total de sintomas em 32/130 doentes (24,6%; IC95% 17,5 a 32,9) no grupo momelotinib, e em 6/65 doentes (9,2%; IC95% 3,5 a 19,0%) no grupo danazol (diferença entre grupos 15,7%; IC95% 5,5 a 25,8; $p = 0,0095$), tendo sido demonstrada a superioridade.

Taxa de independência de transfusões

A taxa de independência de transfusões foi definida como a proporção de doentes independentes de transfusão na semana 24, em que a independência de transfusão foi definida como ausência de transfusões de sangue, e hemoglobina igual ou superior a 8 g/dL nas 12 semanas anteriores

Na semana 24, observava-se independência de transfusões de sangue em 39/130 doentes (30,0%; IC95% 22,3 a 38,7) no grupo momelotinib, e em 13/65 doentes (20,0%; IC95% 11,1 a 31,8%) no grupo danazol (diferença entre grupos 9,8%; IC95% -2,03 a 21,6; $p = 0,1265$), não tendo sido demonstrada a superioridade.

Foi depois testada a não inferioridade: a diferença na proporção não-inferior [$p < 0,05$] foi 13,58 (IC95% 1,86 a 25,30; $p = 0,0116$), tendo sido demonstrada a não-inferioridade.

Em relação à taxa de independência de transfusões, na população não respondedora, às 24 semanas, 26,2% dos doentes no grupo momelotinib, e 41,5% no grupo danazol, apresentavam dados em falta.

Estes dados podem ser observados na Tabela 13.

Tabela 13: Taxa de independência de transfusões (estudo MOMENTUM)

Transfusion Independence Rate at Week 24	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)
Responder, n (%)	39 (30.0%)	13 (20.0%)
Response rate (95% CI) [1]	30.00 (22.28, 38.66)	20.00 (11.10, 31.77)
Superiority test: Treatment arm difference by stratified CMH (95% CI)	9.80 (-2.03, 21.62)	
p-value	0.1265	
Noninferiority test: Treatment arm difference for noninferiority (95% CI) [2]	13.58 (1.86, 25.30)	
1-sided p-value	0.0116	
Nonresponder, n (%)	91 (70.0%)	52 (80.0%)
Missing week 24 evaluation	34 (26.2%)	27 (41.5%)
≥ 1 RBC or whole blood transfusion in the 12-week period	63 (48.5%)	36 (55.4%)
≥ 1 central or local Hgb laboratory level < 8 g/dL in the 12-week period	45 (34.6%)	22 (33.8%)
No more than 1 Hgb assessment in the 12-week period	5 (3.8%)	4 (6.2%)
Time between Hgb assessments ≥ 42 days in the 12-week period	13 (10.0%)	10 (15.4%)
Week 24 visit out of window (161-176 days)	2 (1.5%)	1 (1.5%)
Prohibited anti-MF medication during randomized treatment period	5 (3.8%)	1 (1.5%)

Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta esplénica (redução de 25%) na semana 24

Uma resposta esplénica foi definida como uma redução de pelo menos 25% no volume do baço às 24 semanas.

Na semana 24, 51/130 doentes (39,2%) no grupo momelotinib, e 4/65 doentes (6,2%) no grupo danazol apresentavam uma resposta esplénica (diferença entre grupos 33,1; IC95% 22,59 a 43,51; $p < 0,0001$).

Em relação ao volume esplénico, na população não respondedora, no basal, não se observaram dados em falta; às 24 semanas, 29,2% dos doentes no grupo momelotinib, e 43,1% no grupo danazol, apresentavam dados em falta.

Estes dados podem ser observados na Tabela 14.

Tabela 14: Taxa de resposta esplénica (estudo MOMENTUM)

SRR ($\geq$ 25% Reduction From Baseline Spleen Volume) at Week 24	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)
Responder, n (%)	51 (39.2%)	4 (6.2%)
Response rate (95% CI) [1]	39.23 (30.79, 48.18)	6.15 (1.70, 15.01)
Treatment difference by stratified CMH (95% CI)	33.05 (22.59, 43.51)	
p-value	< 0.0001	
Nonresponder, n (%)	79 (60.8%)	61 (93.8%)
Missing baseline evaluation	0	0
Missing week 24 evaluation	38 (29.2%)	28 (43.1%)
Scan taken > 10 days after start of open-label treatment	2 (1.5%)	0
Different modalities of spleen scan at baseline and week 24	2 (1.5%)	0
< 25% reduction or increased spleen volume	36 (27.7%)	33 (50.8%)
Prohibited anti-MF medication during randomized treatment period	5 (3.8%)	1 (1.5%)

Fonte: Extraído de referência 2

Variação na pontuação total de sintomas

A variação na pontuação total de sintomas utilizou o questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score – MFSAF TSS*, versão 4.0).

A variação na pontuação total de sintomas, entre o basal e a semana 24, foi de -11,52 no grupo momelotinib, e de -3,93 no grupo danazol (diferença entre grupos -6,22; IC95% -10,0 a -2,43; p= 0,0014).

Taxa de resposta esplénica (redução de 35%) na semana 24

Uma resposta esplénica foi definida como uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas.

Na semana 24, 29/130 doentes (22,3%) no grupo momelotinib, e 2/65 doentes (3,1%) no grupo danazol apresentavam uma resposta esplénica (diferença entre grupos 18,2; IC95% 9,77 a 26,59; p= 0,0011).

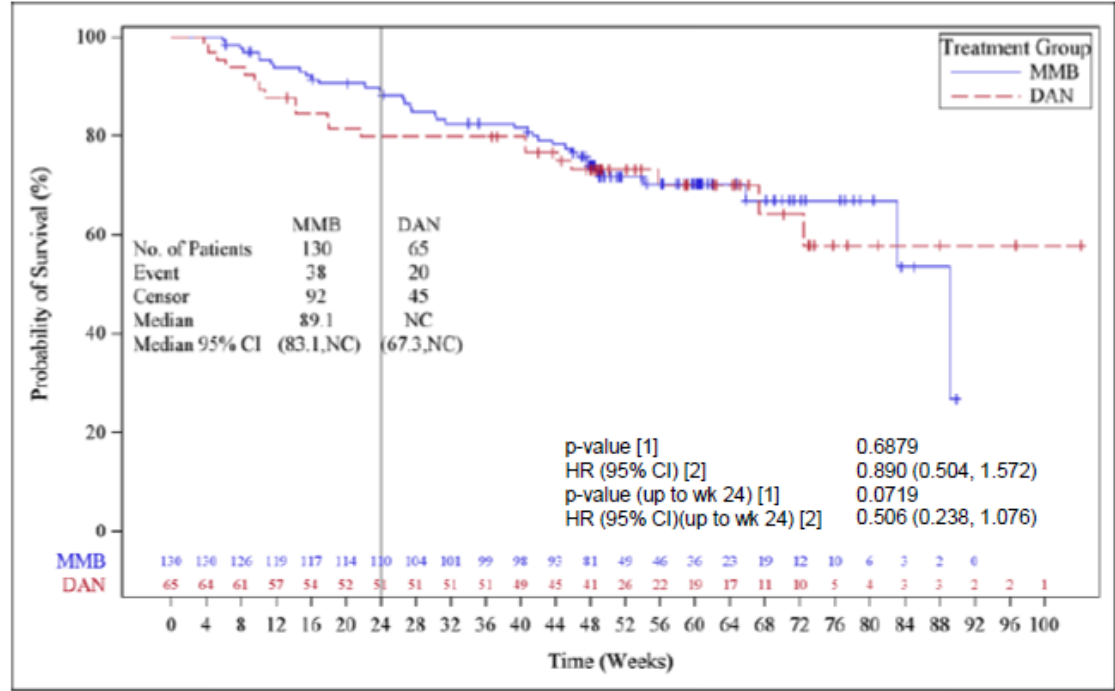
Em relação ao volume esplénico, na população não respondedora, no basal, não se observaram dados em falta; às 24 semanas, 29,2% dos doentes no grupo momelotinib, e 43,1% no grupo danazol, apresentavam dados em falta.

Sobrevivência global

A sobrevivência global foi uma medida exploratória não ajustada para multiplicidade, analisada até às 24 semanas.

Do total, 15 doentes (11,5%) no grupo momelotinib, e 13 doentes (20,0%) no grupo danazol morreram durante o estudo (razão de riscos 0,506; IC95% 0,238 a 1,076; p= 0,0719). Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência global (estudo MOMENTUM)



Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30, EQ-5D, PROMIS-função física, e MF-8D.

Estes dados devido à sua natureza exploratória não são interpretáveis.

Segurança

No grupo momelotinib, observaram-se eventos adversos em 122/130 doentes (93,8%) e no grupo controlo em 62/65 doentes (95,4%) (risco relativo 0,984; IC95% 0,918 a 1,054; p nominal= 0,645).

Observaram-se eventos adversos graves em 45/130 doentes (34,6%) e no grupo controlo em 26/65 doentes (40,0%) (risco relativo 0,865; IC95% 0,592 a 1,266; p nominal= 0,456).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 23/130 doentes (17,7%) e no grupo controlo em 15/65 doentes (23,1%) (risco relativo 0,767; IC95% 0,430 a 1,367; p nominal= 0,368).

Observaram-se mortes por eventos adversos em 16/130 doentes (12,3%) e no grupo controlo em 11/65 doentes (16,9%) (risco relativo 0,727; IC95% 0,358 a 1,476; p nominal= 0,378).

Estes dados podem ser observados na Tabela 15.

Tabela 15: Eventos adversos (estudo MOMENTUM)

Subjects With ≥ 1 Event	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)
Any, n (%)	122 (93.8%)	62 (95.4%)
Grade ≥ 3	70 (53.8%)	42 (64.6%)
Treatment-related	75 (57.7%)	29 (44.6%)
Grade ≥ 3	32 (24.6%)	16 (24.6%)
Leading to early discontinuation of study drug	23 (17.7%)	15 (23.1%)
Leading to study drug interruption or dose reduction	44 (33.8%)	19 (29.2%)
Serious	45 (34.6%)	26 (40.0%)
Treatment-related	11 (8.5%)	5 (7.7%)
Fatal	16 (12.3%)	11 (16.9%)

Fonte: Extraído de referência 2

Eventos adversos mais frequentes com momelotinib incluíram náuseas (16,2% vs. 9,2%), trombocitopenia (22,3% vs. 10,8%), diarreia (22,3% vs. 9,2%), náuseas (16,2% vs. 9,2%), diminuição do peso (10,8% vs. 6,2%), tosse (6,9% vs. 3,1%), tonturas (6,2% vs. 1,5%), parestesias (6,2% vs. 1,5%), astenia (13,1% vs. 9,2%), e vômitos (6,9% vs. 0,0%).

Eventos adversos mais frequentes com danazol incluíram anemia (15,4% vs. 11,5%), aumento da creatinina (15,4% vs. 7,7%), dispneia (13,8% vs. 7,7%), edemas periféricos (13,8% vs. 7,7%), fadiga (10,8% vs. 6,2%), lesão renal aguda (12,3% vs. 4,6%), hipercaliémia (9,2% vs. 4,6%), hipertensão (9,2% vs. 3,8%), pneumonia (9,2% vs. 3,1%), dor abdominal superior (7,7% vs. 2,3%), e rash (6,2% vs. 1,5%).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de momelotinib foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabelas 16 e 17).

Tabela 16. Benefício adicional por medida de resultado (população 1)

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Qualidade de vida	9	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Não formalmente testado	Não aplicável
Sintomas	9	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Sobrevivência global	9	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Não formalmente testado	Não aplicável
Necessidades transfusionais	7	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Não formalmente testado	Não aplicável
Terapêutica de resgate	5	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Não avaliado	Não aplicável
Volume esplênico	5	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Descontinuação da terapêutica por eventos adversos	8	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos graves	8	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos	6	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos de especial interesse (infecções e citopenias)	6	Momelotinib	Ruxolitinib	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável

Tabela 17. Benefício adicional por medida de resultado (população 2)

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Qualidade de vida	9	Momelotinib	Danazol	Não provado	Não formalmente testado	Não aplicável
Sintomas	9	Momelotinib	Danazol	Demonstrado		Não aplicável
Sobrevivência global	9	Momelotinib	Danazol	Não provado	Não formalmente testado	Não aplicável
Necessidades transfusionais	7	Momelotinib	Danazol	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Terapêutica de resgate	5	Momelotinib	Danazol	Não provado	Não testado	Não aplicável
Volume esplénico	5	Momelotinib	Danazol	Não provado	Ver nota de rodapé *	Não aplicável
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Momelotinib	Danazol	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Descontinuação da terapêutica por eventos adversos	8	Momelotinib	Danazol	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos graves	8	Momelotinib	Danazol	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos	6	Momelotinib	Danazol	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos de especial interesse (infecções e citopenias)	6	Momelotinib	Danazol	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável

*Na população não respondedora, às 24 semanas, 29,2% dos doentes no grupo momelotinib, e 43,1% no grupo danazol, apresentavam dados em falta. Independentemente do método de imputação, este facto coloca em causa a credibilidade dos resultados.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Em relação à população 1, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para sobrevivência global e qualidade de vida, e como moderada para todas as outras medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

Em relação à população 2, a qualidade da evidência foi classificada como alta para sintomas, como baixa para qualidade de vida, sobrevivência global, necessidades transfusionais, e volume esplênico, e como moderada para todas as outras medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como alta. Qualidade alta significa elevada certeza de resultados. Isto significa que estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está muito próximo das estimativas de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de momelotinib *“para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença, em doentes adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinib”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de momelotinib em duas populações: 1- adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK), em que a intervenção era momelotinib, e os comparadores ruxolitinib e terapêutica padrão otimizada; 2- Adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose

pós-trombocitemia essencial e que foram tratados com ruxolitinib, em que a intervenção era mometinib, e o comparador terapêutica padrão otimizada.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de dois estudos: estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1), e o estudo SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM). O estudo GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1), foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 134 centros, de 22 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 432 doentes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber mometinib (n= 215); ou ruxolitinib (n= 217), e avaliou a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas. O estudo teve um desenho de não-inferioridade. Este estudo foi considerado relevante para informar o benefício adicional de mometinib na população 1 definida na matriz de avaliação. O estudo SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM), foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 107 centros, de 21 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 195 doentes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que tinham recebido previamente tratamento com um inibidor da JAK, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber mometinib (n= 130); ou danazol (n= 65), e avaliou a pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose às 24 semanas. Este estudo foi considerado relevante para informar o benefício adicional de mometinib na população 2 definida na matriz de avaliação.

Adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da JAK (População 1)

O **estudo SIMPLIFY-1** incluiu doentes com 18 ou mais anos; com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial; com esplenomegália palpável pelo menos 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo; que, na opinião do investigador, necessitavam de tratamento para a mielofibrose; de alto risco ou risco intermédio-2 de acordo com o *International Prognostic Scoring System* (IPSS) para mielofibrose primária, ou risco intermédio-1 de acordo com o IPSS e associado com esplenomegália sintomática, hepatomegália, anemia (hemoglobina inferior a 10 g/dL), e/ou ausência de resposta à terapêutica disponível. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma contagem de neutrófilos igual ou superior a $0,75 \times 10^9/L$; uma contagem de plaquetas

de pelo menos $50 \times 10^9/L$; uma contagem de blastos no sangue periférico inferior a 10%; transaminases não superior a 3 vezes o limite superior do normal; depuração de creatinina igual ou superior a 45 mL/min; bilirrubina direta não superior a duas vezes o limite superior do normal; e um estado funcional ECOG de 0, 1, ou 2. Foram excluídos os doentes submetidos previamente a esplenectomia; submetidos a irradiação esplénica nos três meses prévios; VIH positivo; com hepatite A, B, ou C, aguda ou crónica ativa; ou que tivessem sido previamente tratados com inibidores da JAK. Esta população excluiu doentes de baixo risco e, por esse motivo, não é representativa de doentes de baixo risco.

O TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés que foram consideradas adequadas: o estudo foi aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo (ruxolitinib), que usou momelotinib-placebo devido a diferenças no número de tomas diárias dos dois fármacos em comparação, em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento. A aleatorização foi estratificada por dependência de transfusões (sim vs. não), e contagem de plaquetas ($<100 \times 10^9/L$ vs. $\geq 100 \times 10^9/L$ e $\leq 200 \times 10^9/L$ vs. $>200 \times 10^9/L$). Mometotinib, ruxolitinib, e placebo apresentavam aspeto e embalagens idênticas, pelo que doentes, investigadores, e pessoal do promotor desconheciam os braços a que os doentes estavam alocados.

Os doentes alocados a momelotinib, receberam momelotinib na dose de 200 mg por via oral, uma vez por dia, auto-administrada de manhã. O momelotinib podia ser interrompido e/ou reduzido, sequencialmente, para 150 mg ou 100 mg no caso de trombocitopenia. Os doentes alocados a ruxolitinib receberam uma dose em função de parâmetros laboratoriais, que podia variar entre 5 mg e 20 mg, por via oral, duas vezes por dia, auto-administrada de manhã. O ruxolitinib podia ser interrompido e/ou reduzido, no caso de trombocitopenia. As doses utilizadas estão de acordo com o RCM, pelo que foram consideradas adequadas.

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. As análises de eficácia utilizando esta população foram consideradas adequadas.

A medida de eficácia primária foi a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas. As medidas de eficácia secundárias foram a taxa de resposta na pontuação total de sintomas (MPN-SAF) na semana 24, definida como uma redução de pelo menos 50% na pontuação total de sintomas (MPN-SAF), entre o basal e a semana 24; a taxa de transfusão de sangue, definida como o número médio de unidades transfusão de concentrado eritrocitário por doente-mês durante as 24 semanas de estudo; a taxa de independência de transfusões, definida como a proporção

de doentes independentes de transfusão na semana 24, em que a independência de transfusão foi definida como ausência de transfusões de concentrado eritrocitário e hemoglobina igual ou superior a 8 g/dL nas 12 semanas anteriores; e a taxa de dependência de transfusões na semana 24, definida como a proporção de doentes que recebeu pelo menos 4 unidades de concentrado eritrocitário ou uma hemoglobina abaixo de 8,0 g/dL nas 8 semanas anteriores. O estudo SIMPLIFY-1 foi fortemente controlado para multiplicidade relacionada com a análise das medidas de resultado primária e secundárias, usando uma sequência hierarquizada de testes, pela sequência descrita anteriormente. De acordo com este método, quando uma dada hipótese nula é rejeitada, o alfa alocado a essa hipótese é realocado à hipótese seguinte.

O objetivo primário do estudo era demonstrar a não inferioridade de momelotinib em relação a ruxolitinib, sendo a não-inferioridade definida como uma taxa de resposta esplénica de momelotinib superior a 60% da taxa de resposta de ruxolitinib ($p_a - 0,6p_c > 0$, onde p_a é a taxa de resposta esplénica de momelotinib, e p_c é a taxa de resposta esplénica de ruxolitinib). Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) para a diferença nas taxas de resposta esplénica $p_a - 0,6p_c$ fosse superior a 0, ficaria demonstrada a não inferioridade. No caso de demonstrada a não inferioridade, seria testada a superioridade, utilizando o intervalo de confiança a 95% da diferença nas taxas de resposta esplénica $p_a - p_c$: se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) desta diferença fosse superior a 0, seria demonstrada a superioridade. O primeiro objetivo secundário do estudo era demonstrar a não inferioridade de momelotinib em relação a ruxolitinib, sendo a não-inferioridade definida como uma taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib superior a 67% da taxa de resposta de ruxolitinib ($p_a - 0,67p_c > 0$, onde p_a é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib, e p_c é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de ruxolitinib). Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) para a diferença na taxa de resposta da pontuação total de sintomas $p_a - 0,67p_c$ fosse superior a 0, ficaria demonstrada a não inferioridade.

Observaram-se alguns desequilíbrios nas características clínicas basais dos grupos em comparação: mais doentes no grupo ruxolitinib apresentavam estado funcional ECOG de 2 (11,5% vs. 7,9%). Mais doentes no grupo momelotinib apresentavam risco IPSS intermédio-2 (35,3% vs. 30,9%), e mais doentes no grupo ruxolitinib apresentavam risco IPSS elevado (49,3% vs. 43,3%). Este facto indicia que o grupo ruxolitinib podia apresentar pior prognóstico, e pode ter favorecido o grupo momelotinib.

Em termos de resultados, em relação à taxa de resposta esplénica na semana 24 (medida de eficácia primária), definida como uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas, 57/215

doentes (26,5%) no grupo momelotinib, e 64/217 doentes (29,5%) no grupo ruxolitinib apresentavam uma resposta esplénica (diferença na proporção não-inferior [pa - 0,6pc>0] 0,09; IC95% 0,02 a 0,16; p= 0,014), tendo sido demonstrada a não-inferioridade. Não foi demonstrada superioridade (diferença entre grupos -0,03; IC95% -0,12 a 0,05; p= 0,45). De salientar, não se observou benefício adicional de momelotinib, em comparação com ruxolitinib, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. De notar que, em relação a sintomas da doença, momelotinib comportou-se pior que ruxolitinib: na semana 24, observava-se uma resposta da pontuação total de sintomas em 60/215 doentes (28,4%; IC95% 22,5 a 35,0) no grupo momelotinib, e em 89/217 doentes (42,2%) no grupo ruxolitinib (diferença na proporção não-inferior [pa - 0,67pc>0] 0,00; IC95% -0,08 a 0,08; p= 0,98), não tendo sido demonstrada a não-inferioridade.

Adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que foram tratados com ruxolitinib (População 2)

O estudo MOMENTUM incluiu doentes com 18 ou mais anos; com mielofibrose primária de acordo com os critérios de 2016 da OMS; ou mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial de acordo com os critérios IWG-MRT; sintomáticos, definido como pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose [MF-SAF TSS versão 4.0] ≥ 10 unidades; com anemia definida como: 1- se o doente recebeu uma transfusão 28 dias antes do período basal, a Hb pré-transfusão tinha de ser inferior a 10 g/dL, 2- nos outros doentes, quer ainda estivessem a receber ou já não estivessem a receber um inibidor da JAK durante a triagem, a hemoglobina durante o período basal tinha de ser inferior a 10 g/dL; com esplenomegália palpável pelo menos 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo ou um volume não inferior a 450 cm³; que, na opinião do investigador, necessitavam de tratamento para a mielofibrose; de alto risco, risco intermédio-1, ou risco intermédio-2 de acordo com o *Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)*; que tinham sido previamente tratados com um inibidor da JAK durante pelo menos 90 dias, exceto em caso de toxicidade (neste caso pelo menos durante 28 dias). Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar uma contagem de neutrófilos igual ou superior a $0,75 \times 10^9/L$; uma contagem de plaquetas de pelo menos $25 \times 10^9/L$; uma contagem de blastos no sangue periférico inferior a 10%; transaminases não superior a 3 vezes o limite superior do normal; depuração de creatinina igual ou superior a 30 mL/min; e um estado funcional ECOG de 0, 1, ou 2. Foram excluídos os doentes submetidos previamente a esplenectomia; submetidos a irradiação esplénica nos três meses prévios; VIH positivo; com hepatite A, B, ou C, aguda ou crónica ativa; história

de cancro da próstata; doentes com angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, e/ou arritmia não controlada, nos 6 meses anteriores; com pontuação *Child-Pugh* ≥ 10 ; ou tratados com: ESA nas últimas 4 semanas, danazol nos últimos 3 meses, tratamento atual com estatinas. Esta população excluiu doentes de baixo risco e, por esse motivo, não é representativa de doentes de baixo risco.

O TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés que foram consideradas adequadas: o estudo MOMENTUM foi aleatorizado, em dupla ocultação, com controlo ativo (danazol), em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento. A aleatorização foi estratificada por necessidade de transfusões nas 8 semanas prévias (0 vs. 1-4 vs. ≥ 5), pontuação MF-SAF TSS (< 22 vs. ≥ 22), tamanho do baço palpável (< 12 vs. ≥ 12 cm), e centro de investigação. O estudo usou momelotinib-placebo e danazol-placebo, por momelotinib (comprimidos de vários formatos e cápsulas) e danazol (cápsulas), terem aspetos diferentes, pelo que doentes, investigadores, e pessoal do promotor desconheciam os braços a que os doentes estavam alocados.

Os doentes alocados a momelotinib, receberam momelotinib na dose de 200 mg/dia por via oral. O momelotinib podia ser interrompido e/ou reduzido, sequencialmente, para 150 mg ou 100 mg no caso de trombocitopenia. Os doentes alocados a danazol, receberam uma dose inicial de 600 mg/dia por via oral. O danazol podia ser interrompido e/ou reduzido, no caso de trombocitopenia. As doses utilizadas estão de acordo com o RCM, pelo que foram consideradas adequadas.

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. As análises de eficácia utilizando esta população foram consideradas adequadas.

O estudo MOMENTUM teve duas medidas de resultado primárias: 1- a taxa de resposta utilizando a pontuação total de sintomas do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score* – MFSAF TSS, versão 4.0), definida como uma redução de pelo menos 50% entre o basal e a semana 24; 2- a taxa de independência de transfusões, definida como a proporção de doentes com independência de transfusões entre o basal e a semana 24. O MF-SAF versão 4.0 é um questionário que avalia 7 sintomas: fadiga, enfartamento, desconforto abdominal, dor óssea, suores noturnos, prurido, dor debaixo das costelas esquerdas. Cada um destes sintomas é pontuado entre 0 (ausente) e 10 (pior imaginável). A pontuação total pode variar entre 0 e 70, com as pontuações mais altas indicando sintomas mais graves. A taxa de independência de transfusões foi definida como a proporção de doentes independentes de transfusão na semana 24, em que a independência de transfusão foi definida como ausência de transfusões de concentrado eritrocitário, e

hemoglobina igual ou superior a 8 g/dL nas 12 semanas anteriores. As medidas de eficácia secundárias incluíram a taxa de resposta esplénica definida a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 25% no volume do baço às 24 semanas; a variação na pontuação total de sintomas do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score* – MFSAF TSS, versão 4.0) entre o basal e a semana 24; a taxa de resposta esplénica definida a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas; e a taxa de ausência de transfusão definida como a proporção de doentes sem transfusão de sangue durante as 24 semanas de estudo.

O estudo MOMENTUM foi controlado para multiplicidade relacionada com a análise das medidas de resultado primárias e secundárias, mas o método utilizado levanta dúvidas sobre se é um método adequado. O estudo utilizou uma sequência hierarquizada de testes, seguindo a sequência descrita em 9.16., utilizando um alfa de 0,05. De acordo com este método, quando uma dada hipótese nula é rejeitada, o alfa alocado a essa hipótese é realocado à hipótese seguinte. Se o resultado do teste de superioridade para a pontuação total de sintomas tivesse significado estatístico, seria testada a superioridade em relação à taxa de independência de transfusões e, no caso de o teste de superioridade não ter significado estatístico, seria testada a não-inferioridade, sendo a não-inferioridade definida como uma taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib superior a 80% da taxa de resposta de danazol ($p_a - 0,80p_c > 0$, onde p_a é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de momelotinib, e p_c é a taxa de resposta da pontuação total de sintomas de danazol). Se o limite inferior do intervalo de confiança a 95% (bilateral) para a diferença na taxa de resposta da pontuação total de sintomas $p_a - 0,80p_c$ fosse superior a 0, ficaria demonstrada a não inferioridade. Ou seja, podia ser testada a primeira medida de resultado secundária, mesmo que a segunda medida de resultado primária não mostrasse superioridade desde que, subsequentemente à não demonstração de superioridade, ficasse demonstrada a não-inferioridade. O titular defende que, tal como é aceitável no caso de demonstração de não-inferioridade, testar subsequentemente a superioridade, sem controlos adicionais para multiplicidade, o mesmo é verdade em relação ao inverso. As orientações metodológicas da CATS aceitam que seja testada a superioridade, no caso de demonstração de não-inferioridade, mas “este” oposto levanta questões adicionais. Neste caso não se trata de um caso em que foi demonstrada superioridade, e se pretende demonstrar a não-inferioridade (processo que não faria qualquer sentido), mas de um caso em que a superioridade não foi demonstrada, e em que se vai subsequentemente testar a não-inferioridade. Acresce que adicionar esta regra a uma sequência hierarquizada de testes,

permitindo testar a medida de resultado seguinte na hierarquia de testes, quando a primeira hipótese a ser testada anteriormente (a de que momelotinib apresenta superioridade em comparação com danazol em relação à independência de transfusões) não teve significado estatístico, é um método de controlo de multiplicidade que se perspectivou questionável. Assim, foi considerado que as medidas de resultado secundárias já não poderiam ser testadas.

Adicionalmente, e em relação ainda à taxa de independência de transfusões, é de salientar que na população não respondedora, às 24 semanas, 26,2% dos doentes no grupo momelotinib, e 41,5% no grupo danazol, apresentavam dados em falta; este facto, independentemente do método de imputação utilizado, se perspectivou colocar em causa a credibilidade dos resultados. Acresce que, em relação à resposta esplénica, que foi definida como uma redução de pelo menos 25% no volume do baço às 24 semanas (primeira medida de resultado secundária), e em relação ao volume esplénico, na população não respondedora, às 24 semanas, 29,2% dos doentes no grupo momelotinib, e 43,1% no grupo danazol, apresentavam dados em falta. Também aqui, este facto, independentemente do método de imputação utilizado, se perspectivou colocar em causa a credibilidade dos resultados.

Em termos de resultados, na semana 24, observava-se uma resposta da pontuação total de sintomas em 32/130 doentes (24,6%; IC95% 17,5 a 32,9) no grupo momelotinib, e em 6/65 doentes (9,2%; IC95% 3,5 a 19,0%) no grupo danazol (diferença entre grupos 15,7%; IC95% 5,5 a 25,8; $p = 0,0095$), tendo sido demonstrada a superioridade.

Contudo, das 11 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, momelotinib apenas mostrou benefício adicional em relação a sintomas, não tendo mostrado benefício adicional em relação a nenhuma das outras 10 medidas de resultado.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o valor terapêutico acrescentado de momelotinib “para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença, em doentes adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidores da Janus Cinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinib”.

Conclui-se que:

- Em relação aos doentes **que não receberam tratamento prévio com inibidores da JAK (população 1)**, momelotinib não mostrou valor terapêutico acrescentado em comparação com ruxolitinib.
- Em relação aos doentes **que foram previamente tratados com ruxolitinib (população 2)**, momelotinib mostrou valor terapêutico acrescentado menor em comparação com danazol.
- Foi recomendado que momelotinib seja financiado de acordo com a legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (SIMPLIFY-1), que teve lugar em 134 centros, de 22 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 432 doentes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber momelotinib, por via oral, na dose de 200 mg uma vez por dia (n= 215); ou ruxolitinib, por via oral, com doses entre 5 mg e 20 mg duas vezes por dia (n= 217), e avaliou a proporção de doentes com uma redução de pelo menos 35% no volume do baço às 24 semanas, não mostrou superioridade com significado estatístico, em comparação com ruxolitinib, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.
- Um estudo multicêntrico (MOMENTUM), que teve lugar em 107 centros, de 21 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 195 doentes adultos, sintomáticos (definido como pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose [MF-SAF TSS] ≥ 10 unidades), com anemia (hemoglobina < 10 g/dL), com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, que tinham recebido previamente tratamento com um inibidor da JAK, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receber momelotinib, por via oral, na dose de 200 mg/dia (n= 130); ou danazol, por via oral, na dose de 600 mg/dia (n= 65), e avaliou a pontuação total do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose às 24 semanas, mostrou uma diferença com significado estatístico, entre momelotinib e danazol, favorecendo momelotinib, em relação a sintomas, não tendo mostrado diferença (superioridade) com significado estatístico em relação a nenhuma das outras 10 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Na semana 24, observava-se uma resposta da pontuação total de sintomas em 32/130

doentes (24,6%; IC95% 17,5 a 32,9) no grupo momelotinib, e em 6/65 doentes (9,2%; IC95% 3,5 a 19,0%) no grupo danazol (diferença entre grupos 15,7%; IC95% 5,5 a 25,8; $p=0,0095$), tendo sido demonstrada a superioridade (risco relativo 0,831; IC95% 0,733 a 0,941; $p=0,0036$; o limite superior do intervalo de confiança classifica a magnitude do efeito como menor). A taxa de resposta de sintomas utilizou a pontuação total de sintomas do questionário de avaliação de sintomas de mielofibrose (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score – MFSAF TSS, versão 4.0*), tendo a resposta sido definida como a proporção de doentes uma redução de pelo menos 50% entre o basal e a semana 24.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Omjjara (mometotinib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report. Study GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1). A phase 3, randomized, double-blind active-controlled study evaluating momelotinib versus ruxolitinib in subjects with primary myelofibrosis (PMF) or post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (Post-PV/ET MF). 30 March 2021
2. Clinical Study Report. Study SRA-MMB-301/219677 (MOMENTUM). A randomized, double-blind, phase 3 study to evaluate the activity of momelotinib (MMB) versus danazol (DAN) in symptomatic, anemic subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera (PV) myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia (ET) myelofibrosis who were previously treated with JAK inhibitor therapy. 9 May 2023