

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_097: Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) -
Behandling av polycytemia vera uten symptomatisk
splenomegali

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20.03.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlet Besremi (ropeginterferon-alfa-2b) (ropeg-IFN- α) i henhold til bestilling ID2017_097: «Ropoginterferon alfa 2b (Besremi) - Behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali», og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt av AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB (heretter omtalt som AOP) for å dokumentere alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av ropeg-IFN- α i behandlingen av PV sammenliknet med dagens behandling.

Dokumentasjonen fra AOP består av to helseøkonomiske analyser. I den ene analysen blir Besremi sammenliknet med Pegasys (peginterferon-alfa-2a) (peg-IFN- α) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år (gruppe 1) i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min). I den andre analysen blir Besremi sammenliknet med Jakavi (ruksolitinib) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år (gruppe 2) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). I mangel av direkte sammenliknende studier blir den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC) for begge analysene (kost-min og CUA).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Besremi som monoterapi hos voksne til behandling av polycytemia vera (PV) uten symptomatisk splenomegali (forstørret milt). Den generelle kliniske effekten av Besremi ved behandling av PV uten symptomatisk splenomegali er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

Polycytemia vera (PV) er en malign myeloproliferativ sykdom. Myeloproliferative sykdommer er en samlebetegnelse for flere beinmargssykdommer. PV tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier (MPN), som også omfatter blant annet essensiell trombocytomi (ET) og primær myelofibrose (MF). Dette er klonale sykdommer som oppstår i pluripotente hematopoietiske stamceller, og gir en uregulert økning i antallet røde blodceller (erytrocytter), hvite blodceller (leukocytter) eller blodplater (trombocytter), alene eller i kombinasjon. Ved PV er overproduksjon av erytrocytter mest uttalt, men også leukocytter og trombocytter er forhøyet hos mange av pasientene. De myeloproliferative sykdommene har vist å ha økt forekomst av tromboemboliske følgetilstander (arteriell og venøs trombose; dvs. hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og venetrombose). Økt produksjon av blodceller i beinmargen fører til at beinmargen gradvis blir erstattet av bindevev (beinmargsfibrose) og mister evnen til å danne blodceller. Stamcellene kan etter hvert begynne å danne blodceller utenfor beinmargen, som i lever og milt, og mange får forstørret milt (splenomegali). På sikt kan de myeloproliferative sykdommene transformere til akutt myelogen leukemi (AML). PV kan på sikt også transformere til MF, og kalles da post-polycytemia vera MF (sekundær MF). PV kan ramme pasienter i alle aldersgrupper, men er vanligst hos voksne. Median alder når man får diagnosen er 60 år. Årsaken til at noen utvikler PV er ikke kjent.

Pasientgrunnlag

Legemiddelverket anslår, basert på innspill fra medisinske fagekspert, at om lag 100-150 pasienter er aktuelle for behandling med Besremi hvert år i Norge.

Behandling av polycytemia vera (PV) i norsk klinisk praksis

Behandling av PV er beskrevet i «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*», utgitt av Helsedirektoratet. Før oppstart av behandling gjøres en klassifisering av risiko, som deler pasientene i to grupper; *høyrisikogruppe* (alder >60 år og/eller tidligere trombose) og *lavrisikogruppe* (alder <60 år uten tidligere trombose).

Standardbehandling ved PV er venesectio («blodtapping»), med tillegg av acetylsalisylsyre (Albyl-E) daglig, med mindre det foreligger kontraindikasjoner, samt adekvat behandling av kardiovaskulære risikofaktorer. I tillegg til venesectio, bør cytoreduksjon gis til høyrisikopasienter. Cytoreduksjon bør videre vurderes hos lavrisikopasienter som tåler venesectio dårlig, eller ved symptomatisk eller progressiv splenomegali samt systemiske symptomer.

Som cytoreduktiv (myelosuppressiv) behandling er hydroksyurea (HU) førstevalg til eldre pasienter (>60-65 år), mens interferon- α (IFN- α) anbefales som førstelinjebehandling hos yngre pasienter (<60-65 år). I norsk klinisk praksis er det Pegasys (peginterferon alfa-2a; peg-IFN- α) som i all hovedsak benyttes som interferonbehandling. Jakavi (ruksolitinib) er aktuell som andrelinjebehandling (gjelder både hos yngre og eldre pasienter), dvs. til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av HU eller Pegasys.

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at Besremi vil være aktuell som førstelinjebehandling, særlig hos yngre pasienter (<60-65 år) når det er indikasjon for behandling utover venesectio og acetylsalisylsyre. Hos yngre pasienter (<60-65 år) vil derfor Besremi kunne fortrenge behandling med Pegasys dersom legemidlet blir innført i Norge. Hos eldre pasienter (>60-65 år) er det noe mer usikkerhet knyttet til hvilken behandling som vil være førstevalg dersom Besremi innføres i Norge. Samlet sett vurderes det slik at Besremi i all hovedsak vil være aktuell som andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis, og vil dermed fortrenge behandling med f.eks. Jakavi i pasientgruppen >60-65 år, dersom legemidlet blir innført i Norge. Jakavi er ikke tidligere metodevurdert for denne indikasjonen (PV).

Effektdokumentasjon

Studiene som hovedsakelig danner grunnlaget for markedsføringstillatelsen til Besremi er PROUD-PV-studien, hvor Besremi ble sammenliknet med hydroksyurea (HU), og CONTINUATION-PV-studien, som er oppfølgingsstudien til PROUD-PV, hvor Besremi ble sammenliknet med beste tilgjengelige behandling (BAT).

Den primære analysen er basert på data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2018. Ved dette tidspunktet forelå 12-måneders data fra PROUD-PV-studien (endelige resultater) samt interimanalyse av data fra CONTINUATION-PV-studien, totalt 36 måneders behandlings-/oppfølgingstid i de to studiene. PROUD-PV-studien viste at 21 % (26/122 pasienter) i Besremi-armen versus 28 % (34/123 pasienter) i HU-armen oppnådde det primære komposittendepunktet bestående av komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse ved 12 måneder. Non-inferioritet ble ikke vist for det primære effektendepunktet (95 % KI: -17,23 til 4,09; p=0,23). Et av de sekundære effektendepunktene var komplett hematologisk respons ved 12 måneder, men uavhengig av miltstørrelse, og 43 % (53/123 pasienter) i Besremi-armen versus 46 % (57/125 pasienter) i HU-armen (95 % KI: -15,55 til 9,52; p=0,63) oppnådde dette effektendepunktet.

CONTINUATION-PV-studien viste at for det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde, økte andel pasienter med respons i Besremi-armen gradvis fram til 36 måneder, i motsetning til HU-armen hvor andel pasienter med respons var høyest ved

12 måneder og deretter ble redusert. Forskjellen i respons var signifikant ved 36 måneder; 53 % (50/95 pasienter) i Besremi-armen versus 38 % (28/74 pasienter) i HU-armen ($p=0,044$).

Når det gjaldt det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse, var det også en gradvis økning i andel pasienter med respons i Besremi-armen over tid, men det var ingen signifikante forskjeller sammenliknet med HU-armen (som for øvrig hadde en gradvis reduksjon i andel pasienter med respons over tid). Andel pasienter med komplett hematologisk respons alene var signifikant høyere for pasienter i Besremi-armen sammenliknet med pasienter i HU-armen; henholdsvis 71 % (67/95 pasienter) versus 51 % (38/74 pasienter) ved 36 måneder ($p=0,012$).

Det foreligger oppdaterte og publiserte data fra CONTINUATION-PV-studien, basert på data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2020. Dette representerer totalt 60 måneders (5-års) behandlings-/oppfølgingstid av pasientene. Resultatene fra denne siste analysen viste at andel pasienter med komplett hematologisk respons alene ved 60 måneder var høyere for pasienter i Besremi-armen sammenliknet med pasienter i komparator-armen, men forskjellen var ikke lenger statistisk signifikant; henholdsvis 55,8 % (53/95 pasienter) versus 44,0 % (33/75 pasienter) (rate ratio: 1,30 [95 % KI: 0,95-1,77]; $p=0,0974$).

PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene kan i seg selv ikke benyttes til å anslå relativ effekt av Besremi sammenliknet med relevante komparatorer i henhold til norsk klinisk praksis, som for denne metodevurderingen er Pegasys (gruppe 1) og Jakavi (gruppe 2). PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene informerer om relativ effekt av Besremi sammenliknet med annen behandling (HU) som er i utstrakt bruk i norsk klinisk praksis, men som benyttes som førstelinjebehandling til eldre pasienter >60-65 år.

Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier av Besremi mot henholdsvis Pegasys (gruppe 1) og Jakavi (gruppe 2). For begge disse gruppene blir den relative effekten forsøkt belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Det er imidlertid flere svakheter og problemer knyttet til de benyttede ITCene, og det vises til kapittel 2.1.3 og 2.1.4 der dette belyses nærmere. Legemiddelverket vurderer at på dette grunnlaget kan relativ effekt av Besremi mot de aktuelle komparatorene Pegasys og Jakavi ikke etableres.

Alvorlighet og helsetap/prognosetap

Legemiddelverket har ikke godtatt de innsendte ITCene, og følgelig heller ikke den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Det har derfor ikke vært grunnlag for å utføre tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

PV er en malign beinmargssykdom, men prognosen er god selv om gjennomsnittlig overlevelse er noe redusert i forhold til normalbefolkningen. De fleste yngre pasientene lever i mer enn 15 år etter at diagnosen blir stilt, og mange som får sykdommen lever med den til de dør av andre årsaker. Etter flere år kan sekundær myelofibrose oppstå. Dette er et signal om at sykdommen har forverret seg, men de fleste som utvikler dette kan fortsatt leve i flere år. Den mest fryktede komplikasjonen er akutt myelogen leukemi (AML), og når dette oppstår er den oftest motstandsdyktig for cellegiftbehandling og har dårlig prognose. Risikoen for slik transformasjon til AML estimeres til å være 2,3 % etter 10 år og 7,9 % etter 20 år. Alvorlighet og helsetap/prognosetap for denne tilstanden (PV) vil derfor være sterkt knyttet til håndteringen av symptomer og komplikasjoner av sykdommen gjennom pasientens livsløp.

Kostnader

Legemiddelverket presenterer kostnadene forbundet med en eventuell innføring av Besremi ved en forenklet sammenlikning av legemiddelkostnadene per pasient. Beregningene presentert under tar kun hensyn til de totale legemiddelkostnadene (maksimal AUP, ekskludert mva.) for behandling med Besremi, Pegasys og Jakavi for det første behandlingsåret. De totale legemiddelkostnadene er beregnet for hver uke for det første behandlingsåret (de første 52 ukene) og deretter summert. Øvrige kostnader er ikke inkludert i beregningene.

Totale legemiddelkostnader per pasient for behandling det første året (maksimal AUP ekskl. mva.)	
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	1 151 368,40 NOK
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	89 738,12 NOK
Jakavi (ruksolitinib)	632 395,28 NOK

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at resultatene fra de innsendte indirekte sammenlikningene som er gjort er av en slik usikkerhetsgrad at de ikke kan benyttes som utgangspunkt for videre analyser, der Besremi sammenliknes med Pegasys i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år (gruppe 1), og med Jakavi i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år (gruppe 2). Den relative effekten av Besremi sammenliknet med de aktuelle komparatorene kan på dette grunnlaget ikke etableres og anses følgelig for å ikke være tilstrekkelig dokumentert. Dette skyldes metodologiske utfordringer knyttet til den praktiske gjennomføringen av de indirekte sammenlikningene, der f.eks. pasientpopulasjonene i de inkluderte studiene som inngår i de innsendte analysene ikke er tilstrekkelig sammenliknbare eller mulig å matche med hverandre.

Legemiddelverket har på dette grunnlaget ikke gått videre med de helseøkonomiske analysene innlevert av AOP. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller formelt godtatt innsendte helseøkonomiske analyser og modeller, heller ikke inputdata som er brukt i innsendt modell.

Legemiddelverket kan følgelig ikke kvantifisere inkrementell kostnadseffektivitet (IKER), når behandlingen sammenliknes med behandling med Pegasys (gruppe 1) eller Jakavi (gruppe 2), hos pasienter med PV uten symptomatisk splenomegali.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
INNHALDSFORTEGNELSE	7
LOGG	8
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN	11
1.1 Problemstilling	11
1.2 Polycytemia vera (PV)	12
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	13
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	13
1.4 Behandling av polycytemia vera (PV)	14
1.4.1 Behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi)	14
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	15
1.4.3 Komparator	17
1.4.4 Behandling med peginterferon alfa-2a (Pegasys)	18
1.4.5 Behandling med ruksolitinib (Jakavi).....	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	21
2.1.1 Primærstudier.....	21
2.1.2 Studier som pågår	33
2.1.3 Indirekte behandlingssammenlikning av ropeg-IFN- α (Besremi) versus peg-IFN- α (Pegasys)	34
2.1.4 Indirekte behandlingssammenlikning av ropeg-IFN- α (Besremi) versus ruksolitinib (Jakavi)	41
2.1.5 Metodevurderinger i andre land	46
3 KOSTNADER	48
4 OPPSUMMERING OG VURDERING	52
REFERANSER	54
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	57

Logg

Bestilling:	<i>ID2017_097: Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) – Behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali</i>	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB	
Preparat:	Besremi	
Virkestoff:	Ropeginterferon alfa-2b	
Indikasjon:	Besremi er indisert som monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali	
ATC-nr:	L03AB15	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemidlet	15-02-2019	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	05-05-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-08-2021	
Medisinske fageksperter kontaktet for første gang	04-03-2022	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	19-11-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-03-2022	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	12-09-2022	
Rapport ferdigstilt:	20-03-2023	

Saksbehandlingstid:	574 dager hvorav 187 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 387 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug Hana Mikami Salynga Ania Urbaniak
Medisinske fagekspert:	Eivind Galteland Håkon Reikvam
<p>Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenliknende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event)
AML	Akutt myelogen leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BAT	Beste tilgjengelige behandling
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse
ET	Essensiell trombocytose
Hct	Hematokrit
HU	Hydroksyurea (ATC-navn: hydroksykarbamid)
IFN- α	Interferon-alfa
ITC	Indirekte sammenlikning
JAK	Janus kinase
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
Peg-IFN- α	Pegylert interferon-alfa
PV	Polycytemia vera
QALY	Kvalitetsjustert leveår
Ropeg-IFN- α	Ropeginterferon alfa-2b
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event)

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Hurtig metodevurdering av ropeginterferon alfa-2b (ropeg-IFN- α) (Besremi) som monoterapi hos voksne til behandling av polycytemia vera (PV) uten symptomatisk splenomegali (forstørret milt).

Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt av AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB (heretter omtalt som AOP) for å dokumentere alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av ropeg-IFN- α i behandlingen av PV sammenliknet med dagens behandling.

Den opprinnelige innsendelsen besto av to helseøkonomiske analyser; analyse (I) og analyse (II):

- Analyse (I): I denne analysen ble ropeg-IFN- α sammenliknet med ruksolitinib (Jakavi) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). I mangel av direkte sammenliknende studier mellom ropeg-IFN- α og ruksolitinib, ble den relative effekten belyst ved hjelp av en indirekte sammenlikning (ITC).

Ruksolitinib er markedsført og har vært i bruk i Norge siden 2012 i behandlingen av myelofibrose, og siden 2015 i behandlingen av PV hos voksne pasienter som er resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea (ATC-navn: hydroksykarbamid) (HU). Pasienter har tidligere fått dekket utgifter til ruksolitinib via ordningen med individuell stønad på blåresept. Fra 1. mai 2017 ble finansieringsansvaret for ruksolitinib overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten (RHFene). Metodevurdering av ruksolitinib til behandling av PV er bestilt (ID2017_044) ([1](#)), men dokumentasjon er ikke sendt inn. Det foreligger derfor ingen beslutning om innføring av ruksolitinib til bruk hos pasientgruppen med PV i norsk klinisk praksis.

Ruksolitinib er imidlertid metodevurdert og ble besluttet innført (21.09.2020) for den første/oprinnelige indikasjonen: «behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose» (ID2013_033) ([2](#)).

- Analyse (II): I denne analysen ble ropeg-IFN- α sammenliknet med terapeutisk flebotomi (veneseccio)¹ i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

Legemiddelverket vurderer at veneseccio ikke er relevant som komparator for denne metodevurderingen, og videre at ruksolitinib kun vil være relevant som komparator dersom ropeg-IFN- α blir brukt som andrelinjebehandling. Dette er i tråd med i nasjonale behandlingsretningslinjer og i tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert i forbindelse med denne metodevurderingen. Videre er det ulik behandling som tilbys som førstelinjebehandling til eldre versus yngre pasienter i norsk klinisk praksis. Se kapittel 1.4.2 og 1.4.3 for utfyllende informasjon om aktuelle behandlinger (komparatorer).

Med utgangspunkt i disse forholdene, ble AOP derfor bedt om å sende inn oppdaterte helseøkonomiske analyser som benytter komparator i henhold til norsk klinisk praksis; henholdsvis peginterferon-alfa-2a

¹ Terapeutisk flebotomi – også kjent som veneseccio («blodtapping»). Innebærer punktering av en blodåre, vanligvis i armen, med en kanyle og påfølgende uttapping av blod.

(peg-IFN- α) (Pegasys) til yngre pasienter (<60-65 år) (førstelinjebehandling) og eldre pasienter (>60-65 år) (andrelinjebehandling), i tillegg til analysen mot ruksolitinib til eldre pasienter (>60-65 år) (andrelinjebehandling).

Den reviderte dokumentasjonen fra AOP består derfor av to helseøkonomiske analyser, i tråd med Legemiddelverkets tilbakemelding, heretter kalt analyse (I) og analyse (III):

- Analyse (I): I denne analysen blir ropeg-IFN- α sammenliknet med ruksolitinib (Jakavi) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA), som omtalt tidligere. I analysen vurderes ropeg-IFN- α til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år, hvor komparator er ruksolitinib (Jakavi). Som nevnt er den relative effekten belyst ved hjelp av en indirekte sammenlikning (ITC). Det er imidlertid problematisk å basere metodevurderingen for den aktuelle pasientpopulasjonen (eldre pasienter >60-65 år) utelukkende på denne komparatoren, ettersom det ikke foreligger en beslutning om bruk hos denne pasientgruppen (omtalt over). Se Kapittel 1.4.3 for ytterligere forklaring.
- Analyse (III): I denne analysen blir ropeg-IFN- α sammenliknet med peg-IFN- α i en kostnads-minimeringsanalyse (kost-min). I analysen blir det imidlertid ikke splittet på subpopulasjoner (yngre vs. eldre pasienter, eller første- vs. andrelinjebehandling), slik Legemiddelverket ønsket. I mangel av direkte sammenliknende studier blir den relative effekten for denne kost-min-analysen belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Peg-IFN- α er markedsført og har vært i bruk i Norge siden 2002 til behandling av hepatitt, men har ikke markedsføringstillatelse (MT) til behandling av PV. Peg-IFN- α er imidlertid omtalt i «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*», utgitt av Helsedirektoratet, og har vært benyttet som et etablert behandlingsalternativ ved PV gjennom flere år (3).

Metodevurderingen blir dermed todelt; ropeg-IFN- α til førstelinjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år (gruppe 1), hvor komparator er peg-IFN- α (Pegasys), og ropeg-IFN- α til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år (gruppe 2), hvor komparator er ruksolitinib (Jakavi).

1.2 Polycytemia vera (PV)

Polycytemia vera (PV) er en malign myeloproliferativ sykdom. Myeloproliferative sykdommer er en samlebetegnelse for flere beinmargssykdommer. PV tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier (MPN), som også omfatter blant annet essensiell trombocytomi (ET) og primær myelofibrose (MF). Dette er klonale sykdommer som oppstår i pluripotente hematopoietiske stamceller, og gir en uregulert økning i antallet røde blodceller (erytrocytter), hvite blodceller (leukocytter) eller blodplater (trombocytter), alene eller i kombinasjon. Ved PV er overproduksjon av erytrocytter mest uttalt, men også leukocytter og trombocytter er forhøyet hos mange av pasientene. En økt mengde blodceller disponerer for blodpropper, og de myeloproliferative sykdommene har vist å ha økt forekomst av tromboemboliske følgetilstander (arteriell og venøs trombose; dvs. hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og venetrombose). Økt produksjon av blodceller i beinmargen fører til at beinmargen gradvis blir erstattet av bindevev (beinmargsfibrose) og mister evnen til å danne blodceller. Stamcellene kan etter hvert begynne å danne blodceller utenfor beinmargen, som i lever og milt (ekstamedullær hematopoiese), og mange får

forstørret milt (splenomegali). Dette kan gi symptomer som vekttap, tidlig metthetsfølelse og magesmerter. Andre sykdomsrelaterte symptomer er feber, nattesvette, hudkløe og bein-/skjelettsmerter. På sikt kan de myeloproliferative sykdommene transformere til akutt myelogen leukemi (AML). Risikoen for slik transformasjon til AML varierer mellom de ulike MPN-undergruppene, og den er høyest ved primær MF, hvor den estimeres til å være om lag 10-20 % etter 10 år, etterfulgt av PV, med en risiko på 2,3 % etter 10 år og 7,9 % etter 20 år (4). Det er overlappende kliniske trekk ved de enkelte MPN-undergruppene, men det er likevel stor variasjon mellom dem. Både PV og ET kan på sikt også transformere til MF, og kalles da post-polycytemia vera MF eller post-essensiell trombocytomi MF. Disse klassifiseres som sekundær MF. PV kan ramme pasienter i alle aldersgrupper, men er vanligst hos voksne. Median alder når man får diagnosen er 60 år. Årsaken til at noen utvikler PV er ikke kjent (3, 5, 6).

Ved myeloproliferative neoplasier er det funnet en rekke gjensidig ekskluderende mutasjoner, f.eks. mutasjoner i genet som koder for Janus kinase 2 (JAK2). Ved PV er det påvist JAK2 V617F-mutasjon hos >95 % av pasientene, og JAK2 exon 12 mutasjon hos ca. 3 % (3, 5). JAK2-signalveien er viktig i hematopoietiske celler uavhengig av om JAK2-genet er mutert eller ikke.

1.2.1 Pasientgrunnlag

I en studie av Roaldsnes et al. (2016) fant man at den årlige, aldersjusterte forekomsten (insidensen) av PV i Norge var 0,7 per 100 000 personer for perioden 2010-2012. Tilsvarende ble den totale forekomsten (prevalensen) funnet å være 9,2 per 100 000 personer per 31.12.2011 (7). Med en befolkning i Norge på om lag 5,5 millioner mennesker (pr. 3. kvartal 2022) (8), vil dette tilsi at om lag 39 pasienter vil få sykdommen PV årlig og at om lag 506 pasienter totalt har PV i Norge, forutsatt samme insidens- og prevalensrate i dag. PV har sannsynligvis vært underdiagnostisert tidligere, med bakgrunn i tidligere retningslinjers krav til diagnosen (høye hemoglobin-/hematokrit-verdier) (3, 5), og Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) opplyser at den årlige insidensen i Norge i dag er mellom 2,3-2,8 per 100 000 personer (5). Dette vil tilsi om lag 127-154 nye pasienter med PV årlig i Norge. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i forbindelse med denne metodevurderingen, anslår at den årlige tilveksten av nye pasienter ligger på rundt 100-150 pasienter i Norge.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse, noe som ikke er tilfelle for **gruppe 1** nevnt over (dvs. ropeg-IFN- α til første-linjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år). I dette tilfellet har AOP kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenliknbar effekt og sikkerhet som relevant komparator (peg-IFN- α).

For gruppe **gruppe 2** nevnt over (dvs. ropeg-IFN- α til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år) har AOP beregnet alvorlighetsgrad (absolutt prognosetap; APT) i den innsendte dokumentasjonen. Alvorlighetsberegningene er basert på resultater fra den innsendte helseøkonomiske modellen til APO, hvor ropeg-IFN- α blir sammenliknet med ruxolitinib. Legemiddelverket har ikke validert den innsendte

modellen på grunn av utilstrekkelig dokumentasjon av relativ effekt for **gruppe 2**. Det har derfor ikke vært grunnlag til å kvantifisere alvorligheten.

PV er en malign beinmargssykdom, men prognosen er god selv om gjennomsnittlig overlevelse er noe redusert i forhold til normalbefolkningen. De fleste yngre pasienter lever i mer enn 15 år etter at diagnosen blir stilt, og mange som får sykdommen lever med den til de dør av andre årsaker. Etter flere år kan sekundær myelofibrose oppstå. Dette er et signal om at sykdommen har forverret seg, men de fleste som utvikler dette kan fortsatt leve i flere år. Den mest fryktede komplikasjonen er akutt myelogen leukemi (AML), og når dette oppstår er den oftest motstandsdyktig for cellegiftbehandling og har dårlig prognose. Risikoen for slik transformasjon til AML estimeres til å være 2,3 % etter 10 år og 7,9 % etter 20 år (4, 6). Alvorlighet og helsetap/prognosetap for denne tilstanden (PV) vil derfor være sterkt knyttet til håndteringen av symptomer og komplikasjoner av sykdommen gjennom pasientens livsløp.

1.4 Behandling av polycytemia vera (PV)

1.4.1 Behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi)

- *Indikasjon*

Som monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

- *Virkningsmekanisme*

Alfainterferon tilhører klassen med type I-interferoner som viser sin cellulære effekt ved å binde seg til en transmembranreseptor som kalles alfainterferonreseptor (IFNAR). Bindingen til IFNAR igangsetter en nedstrøms signalkaskade gjennom aktivering av kinaser, særlig Janus kinase 1 (JAK1) og tyrosinkinase 2 (TYK2) og signaltransduser og aktivering av transkripsjonsproteiner (STAT). Nukleær translokasjon av STAT-proteiner kontrollerer distinkte genuttryksprogrammer og oppviser ulike cellulære effekter. Det er vist at alfainterferon har en hemmende effekt på proliferasjonen av hematopoietiske og fibroblast progenitorceller i beinmargen og motvirker virkningen av vekstfaktorer og andre cytokiner som har en rolle i utviklingen av myelofibrose. Disse effektene kan være involvert i de terapeutiske effektene av alfainterferon ved polycytemia vera. Videre er det vist at alfainterferon kan redusere byrden av det muterte JAK2 V617F-allelet hos pasienter med polycytemia vera (en V617F-punktmutasjon i JAK2-kinase er et kjennetegn på polycytemia vera og er til stede hos ca. 95 % av pasientene).

- *Dosering*

Titreringsfase:

Dosen titreres individuelt med en anbefalt startdose på 100 mikrogram (eller 50 mikrogram hos pasienter som mottar annen cytoreduktiv behandling). Dosen bør økes gradvis med 50 mikrogram annenhver uke (samtidig bør annen cytoreduktiv behandling reduseres gradvis etter behov) til stabilisering av hematologiske parametre er oppnådd (hematokrit <45 %, blodplater <400 x10⁹/l og leukocytter <10 x10⁹/l). Maksimal anbefalt enkeltdose er 500 mikrogram, injisert annenhver uke.

Vedlikeholdsfasen:

Dosen som gir stabilisering av hematologiske parametere bør opprettholdes med et administreringsintervall på 2 uker i minst 1,5 år. Etter det kan dosen tilpasses og/eller administreringsintervallet forlenges opptil hver fjerde uke etter pasientens behov. Dersom det oppstår bivirkninger under behandling, bør administrert dose reduseres eller behandling seponeres midlertidig inntil bivirkningene reduseres; dessuten bør behandlingen gjenopptas med en lavere dose enn dosen som forårsaket bivirkningene. Dersom det observeres en økning av hematologiske parametere (hematokrit, blodplater, leukocytter), må dosen og/eller doseringsintervallet tilpasses individuelt.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene er leukopeni (19,1 %), trombocytopeni (18,5 %), artralgi (12,9 %), fatigue (12,4 %), forhøyet gammaglutamyltransferase (11,2 %), influensaliknende sykdom (10,7 %), myalgi (10,7 %), pyreksi (8,4 %), pruritus (8,4 %), forhøyet alaninaminotransferase (8,4 %), anemi (7,9 %), smerter i ekstremiteter (6,7 %), alopesi (6,7 %), nøytropeni (6,7 %), forhøyet aspartataminotransferase (6,2 %), hodepine (6,2 %), diaré (5,6 %), frysninger (5,1 %), svimmelhet (5,1 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet (5,1 %).

Alvorlige bivirkninger er depresjon (1,1 %), atrieflimmer (1,1 %) og akutt stresslidelse (0,6 %).

For utfyllende informasjon om ropeg-IFN- α henvises det til preparatomtalen til Besremi (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandling av polycytemia vera (PV) er beskrevet i «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*», utgitt av Helsedirektoratet (3). Siste oppdatering er publisert i desember 2021. Det opplyses her at de nasjonale retningslinjene i hovedsak følger Nordisk handlingsprogram («*Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis*»), som ble revidert i 2017 (10), samt at det er gjort modifikasjoner basert på oppdaterte data funnet i litteraturen. Medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, informerte om at det nasjonale handlingsprogrammet er under revisjon og forventes ferdigstilt i nær framtid, men at det ikke vil være vesentlige endringer som omhandler terapiområdet for denne metodevurderingen (PV).

Den diagnostiske utredningen krever mutasjonsanalyser (JAK2, exon 12, MPL og calreticulin), og ved PV kreves det i tillegg analyse av hemoglobin/hematokrit og serum erythropoietin (EPO). Myeloproliferative neoplasier diagnostiseres i henhold til WHO kriterier (11), og før oppstart av behandling gjøres en klassifisering av risiko. Risikoklassifiseringen ved PV tar først og fremst utgangspunkt i risikoen for trombotiske komplikasjoner og blødningskomplikasjoner. Klassifiseringen deler pasientene i to grupper; *høyrisikogruppe* og *lavrisikogruppe*.

- For høyrisikogruppen gjelder følgende kriterier:
alder >60 år og/eller tidligere trombose. PV-pasienter med isolert erythrocytose (dvs. normalt antall leukocytter og trombocytter) kan initialt behandles med venesectio alene inntil det tilkommer leukocytose eller trombocytose.

- For lavrisikogruppen gjelder følgende kriterier:
alder <60 år uten tidligere trombose.

Behandlingsmålet er å redusere risikoen for nevnte komplikasjoner, redusere symptomer, og å minimalisere risikoen for seinere overgang til akutt leukemi og post-PV myelofibrose.

I det nasjonale handlingsprogrammet er følgende overordnede behandlingsalternativer satt opp:

- Veneseccio anbefales for å holde hematokrit <45 %.
- Albyl-E (acetylsalisylsyre) 75 mg daglig, med mindre det foreligger kontraindikasjoner.
- Adekvat behandling av kardiovaskulære risikofaktorer.
- I tillegg til veneseccio, bør cytoreduksjon gis til høyrisikopasienter, uavhengig av blodplattetall.
- Cytoreduksjon bør vurderes hos lavrisikopasienter som tåler veneseccio dårlig, eller ved symptomatisk eller progressiv splenomegali samt systemiske symptomer (vekttap, nattesvette, kløe, etc.).

Når det gjelder cytoreduktiv (myelosuppressiv) behandling, har det nasjonale handlingsprogrammet satt opp følgende behandlingsalternativer:

- **Hydroksyurea** (ATC-navn: hydroksykarbamid) (HU) er det best dokumenterte behandlingsvalget ved PV, og HU er førstevalg hos pasienter i aldergruppen >65 år.
Det anbefales tilbakeholdenhet ved bruk av HU hos pasienter <65 år på grunn av potensiell toksisitet, men det kan ev. inngå som et andrelinjebehandlingsalternativ.
- **Interferon- α** (IFN- α) anbefales som førstelinjebehandling hos pasienter <65 år.
IFN- α kan ev. også inngå som et andrelinjebehandlingsalternativ hos pasienter >65 år.
- **Ruksolitinib** er aktuell som andrelinjebehandling (for begge aldersgrupper).
- **Anagrelid** har bare effekt på trombocytose, og kan benyttes for denne indikasjonen, men da oftest i kombinasjon med andre legemidler.
- **Kombinasjonsbehandling** (HU + anagrelid, HU + IFN- α , IFN- α + anagrelid) er aktuelt hos alle pasientgruppene (ved resistens eller intoleranse mot IFN- α /HU).
- **Busulfan** (intermitterende) kan benyttes, men gir økt risiko for sekundær AML etter tidligere behandling med HU.

I det nasjonale handlingsprogrammet er ruksolitinib satt opp som et andrelinje-behandlingsalternativ hos begge aldersgrupper, dvs. til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av HU eller IFN- α . HU er førstevalg til eldre pasienter (>65 år), og IFN- α er førstevalg til yngre pasienter (<65 år).

Bruken av ruksolitinib som et andrelinjebehandlingsalternativ er i all hovedsak i samsvar med markedsføringstillatelsen (MT) til ruksolitinib, som avgrensner bruken av legemidlet til pasienter med PV som er resistente mot eller intolerante overfor HU. Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen bekrefter dette, og sier at ruksolitinib kun i svært liten grad brukes som et førstelinjevalg, og da til en liten pasientgruppe som har store hudplager (f.eks. voldsom kløe). Medisinske fagekspertene oppgir også at det er peginterferon alfa-2a (peg-IFN- α)

(Pegasys) som i all hovedsak benyttes som IFN- α -behandling i norsk klinisk praksis, men at man er noe forsiktig med å benytte dette legemidlet til å behandle eldre pasienter pga. bivirkninger.

Når det gjelder aldersgrensen som benyttes i handlingsprogrammet (yngre eller eldre enn 65 år) kan det synes som at denne ikke er en absolutt grense i norsk klinisk praksis. Medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, oppgir i stedet et intervall i spennet 60-65 år (yngre eller eldre enn) når behandlingspraksis omtales.

Det nasjonale handlingsprogrammet har kun en kort omtale av ropeg-IFN- α , og det informeres om at legemidlet er under metodevurdering. Markedsføringstillatelsen (MT) avgrensar ikke ropeg-IFN- α til andrelinjebehandling, slik tilfellet er for ruksolitinib, og den MT-godkjente indikasjonen åpner for at ropeg-IFN- α kan brukes som et alternativ til både HU og IFN- α .

Medisinske fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at ropeg-IFN- α vil være aktuell som førstelinjebehandling, særlig hos yngre pasienter (<60-65 år) når det er indikasjon for behandling utover venesectio og acetylsalisylsyre. Dette gjelder pasienter med tromboser, store allmennplager eller ved stort behov for venesectio for å holde hematokrit <45 %. Hos yngre pasienter (<60-65 år) vil derfor ropeg-IFN- α kunne fortrenge behandling med peg-IFN- α dersom legemidlet blir innført i Norge. Samtidig informeres det om at pasienter som har tilfredsstillende behandlingseffekt og tolererer behandlingen med peg-IFN- α , ikke vil bli tatt av denne behandlingen dersom ropeg-IFN- α skulle bli innført. Dette innebærer at ropeg-IFN- α i all hovedsak vil være aktuell for nye pasienter som blir vurdert for oppstart av slik behandling. Hos eldre pasienter (>60-65 år) er det noe mer usikkerhet knyttet til hvilken behandling som vil være førstevalg dersom ropeg-IFN- α innføres i Norge. Medisinske fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at HU trolig fortsatt vil være et førstevalg for mange, ettersom man har god erfaring med dette legemidlet hos eldre pasienter, og at ropeg-IFN- α i tilfelle vil bli benyttet ved intoleranse eller dårlig effekt av behandling med HU. Det er imidlertid også sannsynlig at ropeg-IFN- α vil kunne bli benyttet som førstelinjebehandling også hos eldre pasienter (>60-65 år) i noen sammenhenger. Samlet sett vurderes det slik at ropeg-IFN- α i all hovedsak vil være aktuell som andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis, og vil dermed fortrenge behandling med f.eks. ruksolitinib eller peg-IFN- α i pasientgruppen >60-65 år, dersom legemidlet blir innført i Norge.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen vil være avhengig av pasientenes alder, og metodevurderingen blir dermed todelt:

1. For (nye) pasienter <60-65 år vil ropeg-IFN- α kunne være aktuell som førstelinjebehandling, og relevant komparator ut fra norsk klinisk praksis vil derfor være peg-IFN- α (Pegasys).
2. For pasienter >60-65 år vil ropeg-IFN- α i all hovedsak være aktuell som andrelinjebehandling, ut fra norsk klinisk praksis. Relevant komparator vil derfor kunne være ruksolitinib (Jakavi), men også andre behandlingalternativer, som f.eks. peg-IFN- α (Pegasys).

Ingen av de aktuelle komparatorene har tidligere vært metodevurdert av Legemiddelverket til behandling av PV. Interferon-alfa (herunder peg-IFN- α) til behandling av PV skjer utenfor godkjent indikasjon i preparatomtalen. Behandlingen er imidlertid ansett som etablert praksis over en lengre periode (flere år), har dokumentert klinisk effekt for den populasjonen som metodevurderingen gjelder for, og er anbefalt brukt til den respektive pasientpopulasjonen i det nasjonale handlingsprogrammet. I tillegg er kostnadene knyttet til behandlingen forholdsvis lave.

Heller ikke ruksolitinib har så langt vært metodevurdert i Norge til behandling av PV; metodevurdering er bestilt (ID2017_044) ([1](#)), men Legemiddelverket venter fortsatt på innsendelse av dokumentasjon fra legemiddelfirma. På nåværende tidspunkt er det derfor ikke avklart om denne behandlingen er kostnadseffektiv ved behandling av PV. Det er derfor problematisk å basere metodevurderingen for den aktuelle pasientpopulasjonen (eldre pasienter >60-65 år) utelukkende på denne komparatoren, ettersom en analyse mot denne komparatoren alene ikke vil belyse kostnadseffektiviteten i tilstrekkelig grad. Legemiddelverket har derfor bedt AOP om at det også sendes inn dokumentasjon og helseøkonomiske analyser som benytter peg-IFN- α som komparator også for den eldre pasientpopulasjonen (>60-65 år), slik at vurderingene kan forankres bedre.

1.4.4 Behandling med peginterferon alfa-2a (Pegasys)

- *Indikasjon*
Peginterferon alfa-2a er indisert ved kronisk hepatitt B og C.
Bruk av peg-IFN- α i behandlingen av PV er utenfor godkjent indikasjon i preparatomtalen.
- *Virkningsmekanisme*
Interferoner utøver sine celleaktiviteter gjennom binding til spesifikke membranreseptorer på celleoverflaten. Etter binding til reseptoren initieres en rekke intracellulære mekanismer, som induksjon av enzymer som leder til hemming av virusreplikasjon i virusinfiserte celler, redusert celleproliferasjon og immunmodulerende effekter som økning av makrofagers fagocytiserende aktivitet og økning av lymfocytters spesifikke cytotoxicitet mot målceller. Interferon har en hemmende effekt på vekst av multipotente hematopoietiske progenitor celler.
- *Dosering*
Det nasjonale handlingsprogrammet ([3](#)) anbefaler en startdose for peg-IFN- α (Pegasys) på 45 μ g subkutan én gang per uke, med ukentlig doseeskalering, til 90 μ g neste uke før doseøkning til 135 μ g/uke og eventuelt 180 μ g/uke hvis man ikke får tilstrekkelig hematologisk effekt. De fleste pasientene responderer på en dose mellom 90 og 135 μ g per uke. Full effekt forventes å ta opptil 2 måneder.

- *Bivirkninger*

Tretthet og humørforandringer er de mest vanlige bivirkningene, men er forbigående. Man bør være oppmerksom på symptomer på depresjon hos disponerte pasienter. Myalgi og aktivering av eksisterende eller latent autoimmun sykdom, inkludert hypo- og hypertyreose, er ikke uvanlig. Leverenzymmer og thyreoidea-verdier bør monitoreres under behandlingen ([3](#)).

For utfyllende informasjon om peg-IFN- α henvises det til preparatomtalen til Pegasys ([12](#)).

1.4.5 Behandling med ruxsolutinib (Jakavi)

- *Indikasjon*

Relevant for metodevurderingen: til behandling av voksne pasienter med polycytemia vera som er resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea.

Ruksolutinib er også indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær myelofibrose (også kjent som kronisk idiopatisk myelofibrose), post-polycytemia vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, samt til behandling av pasienter som er 12 år og eldre med akutt transplantat-mot-vert-sykdom eller kronisk transplantat-mot-vert-sykdom som har respondert utilstrekkelig på kortikosteroider eller andre systemiske behandlinger.

- *Virkningsmekanisme*

Ruksolutinib er en selektiv hemmer av JAK1 og JAK2 (Janus-kinaser). Disse medierer signaleringen av en rekke cytokiner og vekstfaktorer som er viktig for dannelse av blodceller (hematopoiese) og immunfunksjon. PV tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier, som er kjent for å være assosiert med dysregulering av JAK1- og JAK2-signalering. Grunnlaget for dysreguleringen er antatt å involvere høye nivåer av sirkulerende cytokiner som aktiverer JAK-STAT-signalveien, mutasjoner som JAK2V617F som gir konstitutiv aktivering og «silencing» av negative reguleringsmekanismer. Aktiverende mutasjoner i JAK2 (V617F eller exon 12) finnes hos >95 % av pasientene med PV.

- *Dosering*

Ruksolutinib tas oralt (tabletter). Den anbefalte startdosen er 10 mg gitt to ganger daglig. Dosen kan titreres på bakgrunn av effekt og sikkerhet. Preparatomtalen gir anbefalinger om dosereduksjon og eventuelt avbrudd i behandlingen ved fall i blodverdier, og doseøkning ved utilstrekkelig effekt. Maksimal dose er 25 mg to ganger daglig.

Behandlingen kan fortsette så lenge nytte/risiko-forholdet er positivt. Behandlingen skal imidlertid avbrytes etter 6 måneder dersom det ikke er noen reduksjon i miltstørrelse eller noen bedring av symptomer siden start av behandlingen.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene var anemi og økt alaninaminotransferase (ALAT). Hematologiske bivirkninger (enhver alvorlighetsgrad) inkluderte anemi, trombocytopeni og nøytropeni. Anemi og trombocytopeni av alvorlighetsgrad 3 eller 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,9 % og 2,6 % av pasientene.

De tre hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene var vektøkning, svimmelhet og hodepine.

De tre hyppigste ikke-hematologiske laboratorieavvikene (enhver alvorlighetsgrad) identifisert som bivirkninger var økt ALAT, økt aspartataminotransferase (ASAT) og hyperkolesterolemi.

Ingen alvorlighetsgrad 4-økning av ALAT eller hyperkolesterolemi ble observert. Én alvorlighetsgrad 4-økning av ASAT ble observert.

Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, ble observert hos 19,4 % av pasientene.

For utfyllende informasjon om ruxsolitinib henvises det til preparatomtalen til Jakavi ([13](#)).

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Ropeginterferon alfa-2b fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge og Europa 15.02.2019 (markedsført i Norge 15.10.2020) for indikasjonen «*monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali*». Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er i hovedsak basert på to pivotale, kliniske studier; (I) PROUD-PV, hvor ropeg-IFN- α ble sammenliknet med hydroksyurea (HU), og (II) CONTINUATION-PV, som er oppfølgingsstudien til PROUD-PV-studien, hvor ropeg-IFN- α ble sammenliknet med beste tilgjengelige behandling (BAT) (f.eks. HU, konvensjonell eller pegylert IFN- α [ikke ropeg-IFN- α], anagrelid eller busulfan), etter behandlende leges vurdering. Studiene er oppsummert i Tabell 1 og Tabell 2. EMA har vurdert at ropeg-IFN- α gir en nytte som overstiger risikoen ved den aktuelle indikasjonen nevnt over ([14](#)).

AOP har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Det ble ikke funnet noen direkte sammenliknende studier av ropeg-IFN- α mot noen av de aktuelle komparatorene i denne metodevurderingen (peg-IFN- α og ruxsolitinib). Som nevnt er metodevurderingen todelt; ropeg-IFN- α til første-linjebehandling hos yngre pasienter (<60-65 år), hvor ropeg-IFN- α blir sammenliknet med peg-IFN- α i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) (**gruppe 1**), og ropeg-IFN- α til andrelinjebehandling hos eldre pasienter (>60-65 år), hvor ropeg-IFN- α blir sammenliknet med ruxsolitinib i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) (**gruppe 2**). I begge disse analysene blir den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). For en nærmere diskusjon av disse ITCene vises det til kapittel 2.1.2 og 2.1.3.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

2.1.1 Primærstudier

Følgende kliniske studier ble identifisert, og er relevante for denne metodevurderingen: PROUD-PV og CONTINUATION-PV.

PROUD-PV-studien var en åpen, randomisert og aktiv kontrollert fase III-studie som evaluerte effekt og sikkerhet av ropeg-IFN- α sammenliknet med hydroksyurea (HU) hos voksne pasienter med PV. Pasientene ble stratifisert etter tidligere eksponering for HU, alder ved screening (≤ 60 år eller >60 år) samt tidligere påviste tromboemboliske hendelser. Oversikt over PROUD-PV-studien er presentert i Tabell 1.

CONTINUATION-PV-studien var en åpen og aktiv kontrollert fase IIIb forlengelsesstudie som inkluderte voksne pasienter med PV som tidligere hadde fullført PROUD-PV-studien, for å evaluere langtidseffekt og -sikkerhet av ropeg-IFN- α sammenliknet med beste tilgjengelige behandling (BAT). Oversikt over CONTINUATION-PV-studien er presentert i Tabell 2.

Tabell 1: Oversikt over PROUD-PV-studien (15)

Studie	PROUD-PV; EudraCTnr. 2012-005259-18; NCT01949805
Design	Åpen, randomisert (1:1), aktiv kontrollert, parallelle grupper, fase III-studie
Populasjon (n=254)	Pasienter med PV, diagnostisert i henhold til WHO 2008 kriteriene, og med tilstedeværelse av JAK2 V617F-mutasjon. Pasientene måtte ha behov for cytoreduktiv behandling, og kunne enten være behandlingsnaive overfor cytoreduktiv behandling eller tidligere ha mottatt hydroksyurea (HU) som cytoreduktiv behandling (annen cytoreduktiv behandling var eksklusjonsgrunn). Pasientene som hadde mottatt HU som cytoreduktiv behandling måtte være ikke-respondere (som definert av responskriteriene for det primære effektendepunktet), behandlingstiden med HU måtte være kortere enn 3 år, og pasientene måtte ikke være resistente eller intolerante overfor slik behandling. Alder ≥18 år
Intervensjon (n=127)	Ropeginterferon alfa-2b Dosering: startdose 100 µg (ev. 50 µg hvis pasienten skulle bytte over fra HU), og vedlikeholdsdosering 50-500 µg (avhengig av klinisk respons), administrert hver 2. uke som subkutan injeksjon Behandlingstid: 12 måneder Alle pasientene mottok i tillegg behandling med lavdose acetylsalisylsyre (med mindre kontraindisert).
Komparator (n=127)	Hydroksyurea 500 mg kapsler Dosering: startdose 500 mg/dag, og vedlikeholdsdosering 500 mg Q2D til 3000 mg QD (avhengig av klinisk respons) Behandlingstid: 12 måneder Alle pasientene mottok i tillegg behandling med lavdose acetylsalisylsyre (med mindre kontraindisert).
Primært endepunkt	Sykdomsresponsrate ved 12 mnd., definert som komplett hematologisk respons (hematokrit <45 % uten veneseccio de siste 3 månedene, platetall <400 x10 ⁹ /l, og leukocytter <10 x10 ⁹ /l), samt normal miltstørrelse (≤12 cm for kvinner, ≤13 cm for menn)
Sekundære endepunkter	En rekke sekundære endepunkter, bl.a.: - Komplette hematologiske respons (som over, uavhengig av miltstørrelse) - Sykdomsrespons ved 3, 6 og 9 mnd. - Endringer i JAK2 V617F-allelebyrde ved 6 og 12 mnd. - Tid til respons - Varighet av respons - Antall veneseccio - Miltstørrelse ved 3, 6, 9 og 12 mnd. - Endringer i hematologiske parametere fra baseline - Endringer i sykdomsrelaterte symptomer (mikrovaskulære forstyrrelser, kløe, hodepine) - Livskvalitetsdata (EQ-5D-3L) - Bivirkninger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov ; HU: hydroksyurea; PV: polycytemia vera; QD: daglig; Q2D: hver 2. dag

Tabell 2: Oversikt over CONTINUATION-PV-studien ([15](#), [16](#))

Studie	CONTINUATION-PV; EudraCTnr. 2014-001357-17; NCT02218047
Design	Åpen, aktiv kontrollert, parallelle grupper, fase IIIb-studie
Populasjon (n=171)	Voksne pasienter (≥18 år) med PV som deltok i og fullførte hovedstudien PROUD-PV. For pasientene som fikk behandling med ropeg-IFN-α i hovedstudien måtte minst ett av følgende kriterier være oppfylt ved siste visitt (EoT) i hovedstudien: <ul style="list-style-type: none"> - normalisering av minst to av tre sentrale blodparametere (hematokrit, platetall og leukocytter), hvis disse parametere var moderat forhøyet ved baseline i PROUD-PV-studien (dvs. Hct <50 %, WBC <20 x10⁹/l, PLT <600 x10⁹/l), eller - >35 % reduksjon av minst to av tre sentrale blodparametere (Hct, PLT og WBC) hvis disse parametere var vesentlig forhøyet ved baseline i PROUD-PV-studien (dvs. Hct >50 %, WBC >20 x10⁹/l, PLT >600 x10⁹/l), eller - normalisering av miltstørrelsen, hvis milten var forstørret ved baseline i PROUD-PV-studien, eller - annen klinisk bekreftet fordel av behandlingen med ropeg-IFN-α (f.eks. normalisering av sykdomsrelaterte mikrovaskulære symptomer, vesentlig reduksjon av JAK2 V617F-allelebyrde).
Intervensjon (n=95)	Ropeginterferon alfa-2b (pasientene som fikk denne behandlingen i PROUD-PV-studien, fortsatte med dette behandlingsalternativet) Vedlikeholdsdosering: 50-500 µg administrert hver 2., 3. eller 4. uke (avhengig av klinisk respons), som subkutan injeksjon
Komparator (n=76)	Beste tilgjengelige behandling, vurdert av behandlende lege (f.eks. HU, konvensjonell eller pegylert IFN-α [ikke ropeg-IFN-α], anagrelid, busulfan) (pasientene som ble behandlet med hydroksyurea i PROUD-PV-studien, fortsatte med dette behandlingsalternativet). Individuell dosering (avhengig av klinisk respons)
Primært endepunkt	To ko-primære endepunkter: 1) Sykdomsrespons, definert som komplett hematologisk respons (Hct <45 % uten venesectio de siste 3 månedene, platetall <400 x10 ⁹ /l, og leukocytter <10 x10 ⁹ /l), samt normal miltstørrelse 2) Sykdomsrespons, definert som komplett hematologisk respons (Hct <45 % uten venesectio de siste 3 månedene, platetall <400 x10 ⁹ /l, og leukocytter <10 x10 ⁹ /l), samt forbedret sykdomsbyrde (dvs. opphør eller klinisk forbedring av sykdomsrelaterte tegn og symptomer [splenomegali, mikrovaskulære forstyrrelser, kløe og hodepine]).
Sekundære endepunkter	En rekke sekundære endepunkter, bl.a.: <ul style="list-style-type: none"> - Endringer i JAK2 V617F-allelebyrde - Tid til respons - Varighet av respons - Tid uten sykdomsprogresjon - Behov for venesectio - Miltstørrelse - Endringer i hematologiske parametere - Endringer i sykdomsrelaterte tegn og symptomer - Livskvalitetsdata (EQ-5D-3L) - Bivirkninger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov ; EoT: End-of-treatment; Hct: hematokrit; HU: hydroksyurea; IFN-α: interferon-alfa; PLT: platetall; PV: polycytemia vera; WBC: leukocytter

2.1.1.1 Pasientkarakteristika

Baseline pasientkarakteristika for de to studiene PROUD-PV og CONTINUATION-PV er presentert i Tabell 3. Pasientene som ble randomisert til ropeg-IFN- α i PROUD-PV fortsatte med denne behandlingen i oppfølgingsstudien. Pasientene som ble randomisert til behandling med HU i PROUD-PV fikk i oppfølgingsstudien behandling med beste tilgjengelige behandling (BAT), vurdert av behandlende lege.

Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i pasientkarakteristika mellom pasientene som valgte å bli med videre til CONTINUATION-PV-studien sammenliknet med pasientene som ikke ble med videre. Median alder var 60 år og om lag 1/3 av pasientene hadde tidligere mottatt behandling med HU forut for inklusjon i PROUD-PV-studien.

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristika i PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene (15)

	PROUD-PV		CONTINUATION-PV*	
	Ropeginterferon alfa-2b (n=127)	Hydroxyurea (n=127)	Ropeginterferon alfa-2b (n=95)	Best available treatment (n=76)
Female	68 (54%)	67 (53%)	48 (51%)	40 (53%)
Male	59 (46%)	60 (47%)	47 (49%)	36 (47%)
Age, years				
Median	60.0 (52.0–66.0)	60.0 (48.0–67.0)	58.0 (50.0–64.0)	59.0 (49.0–65.5)
Range	30–85	21–81	30–85	32–79
Hydroxyurea pretreated	45 (35%)	37 (29%)	30 (32%)	20 (26%)
Median duration of previous hydroxyurea therapy, months†	10.2 (2.1–21.3)	7.9 (2.7–19.2)	9.5 (2.8–25.1)	8.2 (2.6–23.0)
Median duration of polycythaemia vera, months‡	1.9 (0.7–11.2)	3.6 (0.7–20.0)	1.8 (0.6–6.8)	1.6 (0.7–15.1)
Previous thromboembolic event	25 (20%)	23 (18%)	21 (22%)	14 (18%)
Positive status for JAK2 Val617Phe mutation§				
Number	126 (99%)	125 (98%)	94 (99%)	74 (97%)
Mean allele burden, %	41.9% (24)	42.8% (24)	42.8% (23)	42.9% (23)
Median haematocrit, %	47.1% (44.2–51.3)	48.0% (45.0–52.2)	47.7% (44.4–52.0)	49.9% (46.2–53.1)
Median platelet count, 10 ⁹ /L	485.0 (350.0–671.0)	452.0 (329.0–666.0)	488.0 (350.0–701.0)	451.0 (329.0–678.5)
Median leucocyte count, 10 ⁹ /L	10.6 (8.0–13.4)	10.5 (7.9–14.5)	10.9 (8.0–14.6)	11.3 (8.7–15.1)
Median spleen size, cm	13.1 (11.0–15.0)	13.0 (11.5–15.2)	13.5 (11.5–15.0)	12.8 (11.3–15.5)
Presence of splenomegaly¶	12 (9%)	15 (12%)	7 (7%)	8 (11%)

Data are n (%), mean (SD), median (IQR). *Characteristics for the CONTINUATION-PV population at baseline in PROUD-PV. †Duration of previous hydroxyurea therapy was assessed from start of therapy until the time of screening in PROUD-PV. ‡Duration of polycythaemia vera was assessed from diagnosis until the time of screening in PROUD-PV. §Data were not available for one patient in the ropeginterferon alfa-2b group, and for two patients in the control group in PROUD-PV at baseline. Positive status for JAK2 Val617Phe mutation was confirmed at subsequent visit. ¶Splenomegaly as assessed by investigator.

2.1.1.2 Klinisk effekt

Det primære effektendepunktet i PROUD-PV-studien var sykdomsresponsrate ved 12 måneder; et komposittendepunkt bestående av komplett hematologisk respons (definert som hematokrit <45 % uten veneseccio de siste 3 månedene, platetall <400 x10⁹/l og leukocytter <10 x10⁹/l) og normal miltstørrelse (longitudinell diameter ≤12 cm for kvinner og ≤13 cm for menn). Studien hadde en rekke sekundære effektendepunkter, herunder bl.a. komplett hematologisk respons (som over), men uavhengig av miltstørrelse, sykdomsrespons ved ulike tidspunkter, endringer i JAK2 V617F-allelebyrde, tid til respons og varighet av respons (se også Tabell 1).

Primære effektendepunkter i CONTINUATION-PV-studien bestod av to ko-primære endepunkter; 1) sykdomsrespons (definert som komplett hematologisk respons [Hct <45 % uten veneseccio de siste 3 månedene, platetall <400 x10⁹/l, og leukocytter <10 x10⁹/l]) og normal miltstørrelse, og 2) sykdomsrespons (definert som komplett hematologisk respons [som over]) og forbedret sykdomsbyrde (dvs. opphør eller klinisk forbedring av sykdomsrelaterte tegn og symptomer [splenomegali, mikrovaskulære forstyrrelser, kløe og hodepine]). Studien hadde en rekke sekundære effektendepunkter, herunder bl.a. endringer i JAK2 V617F-allelebyrde, tid til respons, varighet av respons, tid uten sykdomsprogresjon, m.fl. (se også Tabell 2).

Den primære analysen er basert på data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2018 (15). Ved dette tidspunktet forelå 12-måneders data fra PROUD-PV-studien (endelige resultater) samt interimanalyse av data fra CONTINUATION-PV-studien, totalt 36 måneders behandlings-/oppfølgingstid i de to studiene. Median total oppfølgingstid ved dette analysetidspunktet var 182,1 uker (IQR: 166,3-201,7) i ropeg-IFN- α -armen og 164,5 uker (IQR: 144,4-169,3) i HU-armen. Ved 36 måneder var median dose per administrasjon 425 μ g (IQR: 250-500) for ropeg-IFN- α og 1000 mg (IQR: 750-1375) for HU, og doseringen hadde vært stabil siden måned 12. Analysene omfattet totalt 254 pasienter som fikk behandling i PROUD-PV-studien og 171 pasienter som fikk behandling i forlengelsesstudien (CONTINUATION-PV-studien).

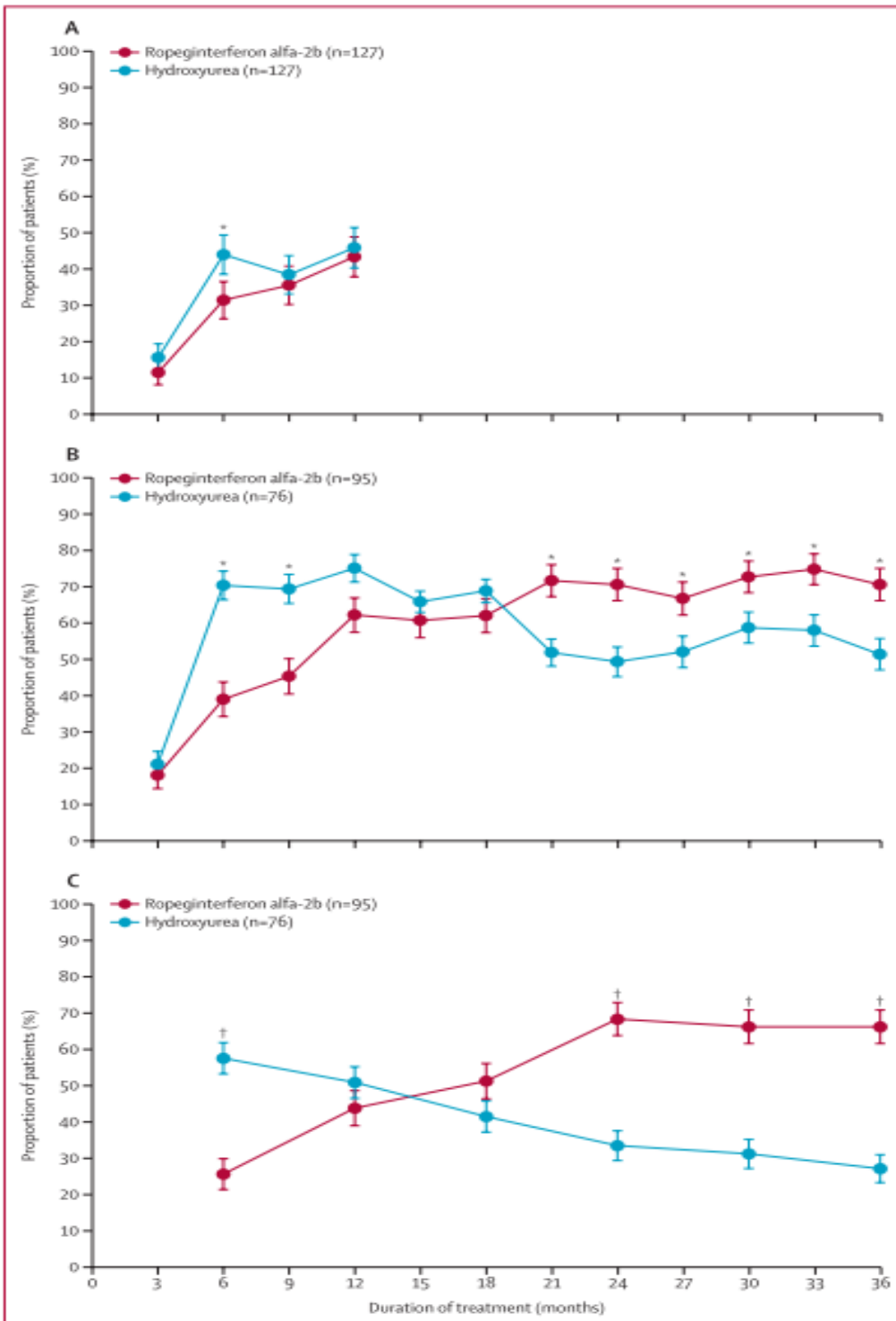
PROUD-PV-studien viste at 21 % (26/122 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen versus 28 % (34/123 pasienter) i HU-armen oppnådde det primære komposittendepunktet bestående av komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse ved 12 måneder. Non-inferioritet ble ikke vist for det primære effektendepunktet (95 % KI: -17,23 til 4,09; p=0,23). Et av de sekundære effektendepunktene var komplett hematologisk respons ved 12 måneder, men uavhengig av miltstørrelse, og 43 % (53/123 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen versus 46 % (57/125 pasienter) i HU-armen (95 % KI: -15,55 til 9,52; p=0,63) oppnådde dette effektendepunktet. Tidligere behandling med HU forut for inklusjon i studien syntes ikke å ha noen signifikant betydning for resultatet i form av komplett hematologisk respons ved 12 måneder. I ropeg-IFN- α -armen var det 39 % (18/46 pasienter) som tidligere hadde vært behandlet med HU forut for inklusjon i studien og 46 % (35/77 pasienter) som tidligere hadde vært ubehandlet med HU som hadde komplett hematologisk respons ved 12 måneder (odds ratio: 0,57 [0,20-1,42]; p=0,24). Tilsvarende var det i HU-armen 32 % (15/47 pasienter) som tidligere hadde vært behandlet med HU forut for inklusjon i studien og 54 % (42/78 pasienter) som tidligere hadde vært ubehandlet med HU som hadde komplett hematologisk respons ved 12 måneder (odds ratio: 0,43 [0,17-1,02]; p=0,066). Se Figur 1 og Tabell 4 for utfyllende informasjon.

CONTINUATION-PV-studien viste at for det sammensatte primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde, økte andel pasienter med respons i ropeg-IFN- α -armen gradvis fram til 36 måneder, i motsetning til HU-armen hvor andel pasienter med respons var høyest ved 12 måneder og deretter ble redusert. Forskjellen i respons var signifikant ved 36 måneder; 53 % (50/95 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen versus 38 % (28/74 pasienter) i HU-armen (p=0,044). Når det gjaldt det sammensatte primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse, var det også en gradvis økning i andel pasienter med respons i ropeg-IFN- α -armen over tid, men det var ingen signifikante forskjeller sammenliknet med HU-armen (som for øvrig hadde en gradvis reduksjon i andel pasienter med respons over tid); henholdsvis 30 % (27/91 pasienter) versus 43 % (33/76 pasienter) (p=0,066) ved 12 måneder, 37 % (34/91 pasienter) versus 34 % (23/67 pasienter) (p=0,68) ved 24 måneder, og 42 % (38/90 pasienter) versus 30 % (21/69 pasienter) (p=0,16) ved 36 måneder.

Andel pasienter med komplett hematologisk respons alene var signifikant høyere for pasienter i ropeg-IFN- α -armen sammenliknet med pasienter i HU-armen; henholdsvis 71 % (67/95 pasienter) versus 51 % (38/74 pasienter) ved 36 måneder ($p=0,012$). Andelen pasienter som opprettholdt responsen over 36 måneder var signifikant høyere i ropeg-IFN- α -armen sammenliknet med HU-armen. For effektendepunktet komplett hematologisk respons alene gjaldt dette 39 % (37/95 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen versus 15 % (11/76 pasienter) i HU-armen ($p=0,0011$), og for effektendepunktet komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde gjaldt dette 30 % (28/95 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen versus 15 % (11/76 pasienter) i HU-armen ($p=0,025$). Også effektendepunktet molekylær respons var signifikant høyere for pasienter i ropeg-IFN- α -armen sammenliknet med pasienter i HU-armen ved 24 og 36 måneder. Se Figur 1 og Tabell 4 for utfyllende informasjon.

Gjennomsnittlig JAK2 V617F-allelebyrde var signifikant lavere blant pasienter i ropeg-IFN- α -armen sammenliknet med pasienter i HU-armen; henholdsvis 20,9 % (SD: 20,8) versus 32,1 % (SD: 23,4) ved 24 måneder ($p<0,0001$), og 19,7 % (SD: 21,3) versus 39,3 % (SD: 25,9) ved 36 måneder ($p<0,0001$). For ropeg-IFN- α -armen var det ved måned 36 en nedgang til under halvparten av utgangsverdien (42,8 % [SD: 23,4] ved baseline) for dette endepunktet, mens for HU-armen var nedgangen i gjennomsnittlig JAK2 V617F-allelebyrde midlertidig og så godt som tapt ved måned 36 (42,9 % [SD: 23,0] ved baseline).

Figur 1: Panel A: Andel pasienter med komplett hematologisk respons etter 12 måneders behandling (PROUD-PV-studien); Panel B: Andel pasienter med komplett hematologisk respons etter 36 måneders behandling (CONTINUATION-PV-studien); Panel C: Andel pasienter med molekylær respons etter 36 måneders behandling (CONTINUATION-PV-studien) (15)



Error bars show standard deviation of the response at each timepoint assessed. *p<0.05. †p<0.01

Tabell 4: Responsrater etter 12, 24 og 36 måneders behandling (15)

	Ropeginterferon alfa-2b	Control	Difference in responses (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	p value
PROUD-PV (n=254)					
Complete haematological response* and normal spleen size† at month 12	26/122 (21%)	34/123 (28%)	-6.57 (-17.23 to 4.09)	--	0.23
Complete haematological response at month 12	53/123 (43%)	57/125 (46%)	-3.02 (-15.55 to 9.52)	--	0.63
Molecular response‡ at month 12	42/123 (34%)	52/123 (42%)	-8.07 (-19.99 to 3.84)	--	0.19
CONTINUATION-PV (n=171)					
Complete haematological response and improvement in disease burden§					
Month 12	44/95 (46%)	39/76 (51%)	--	0.91 (0.67 to 1.23)	0.52
Month 24	47/95 (50%)	27/71 (38%)	--	1.27 (0.89 to 1.81)	0.18
Month 36	50/95 (53%)	28/74 (38%)	--	1.42 (1.01 to 2.00)	0.044
Complete haematological response					
Month 12	59/95 (62%)	57/76 (75%)	--	0.85 (0.70 to 1.04)	0.12
Month 24	67/95 (71%)	33/67 (49%)	--	1.42 (1.08 to 1.86)	0.011
Month 36	67/95 (71%)	38/74 (51%)	--	1.38 (1.07 to 1.79)	0.012
Molecular response					
Month 12	41/94 (44%)	38/75 (51%)	--	0.84 (0.62 to 1.15)	0.29
Month 24	64/94 (68%)	25/75 (33%)	--	1.94 (1.38 to 2.72)	0.0001
Month 36	62/94 (66%)	20/74 (27%)	--	2.31 (1.56 to 3.42)	<0.0001

Data are n/N (%). *Complete haematological response was defined as haematocrit <45% without phlebotomy (at least 3 months since the last phlebotomy), platelet count <400 × 10⁹/L and leucocyte count <10 × 10⁹/L. Haematological parameters were measured centrally in PROUD-PV. Local laboratory values were used throughout CONTINUATION-PV. †Normal spleen size was defined as a longitudinal diameter of ≤12 cm for women and ≤13 cm for men. ‡Molecular response was calculated from JAK2 Val617Phe allele burden values. Molecular response was defined as reduction of any molecular abnormality to undetectable levels (complete molecular response) or a reduction from baseline value of ≥50% in patients with <50% JAK2 Val617Phe allele burden at baseline; a reduction from baseline value of ≥25% in patients with ≥50% JAK2 Val617Phe allele burden at baseline (partial molecular response). A partial molecular response applied only to patients with a baseline value of JAK2 Val617Phe allele burden >10%. Missing outcomes from patients were imputed using last observation carried forward method. §Disease burden was defined as disease-related signs (clinically significant splenomegaly) and symptoms (microvascular disturbances and headache) as assessed by the investigator.

Det foreligger oppdaterte og publiserte data fra CONTINUATION-PV-studien (16). De oppdaterte analysene er basert på data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2020, og representerer totalt 60 måneders (5-års) behandlings-/oppfølgingsstid av pasientene (inkludert tiden i PROUD-PV-studien).

Ved dette siste analysetidspunktet var 70/95 pasienter i ropeg-IFN- α -armen og 57/76 pasienter i komparator-armen fortsatt med i CONTINUATION-PV-studien, mens henholdsvis 25/95 pasienter (26,3 %) og 19/76 pasienter (25,0 %) hadde avsluttet studiedeltakelsen.

Doseringen av ropeg-IFN- α var stabil over tid, med en median månedlig dose på 499 μ g (IQR: 272-898 μ g) ved måned 60. De fleste pasientene i kontrollarmen (88 % ved måned 60) fortsatte behandling med HU, og også for disse pasientene var doseringen stabil over tid, med en median daglig dose på 1000 mg (IQR: 750-1 500 mg) ved måned 60. Blant pasientene som hadde byttet behandling ved måned 60, var det 5 pasienter som hadde byttet til interferon-behandling (ulike typer) og 2 pasienter som hadde byttet til ruxsoltinib.

Andel pasienter med komplett hematologisk respons ved 60 måneder var høyere for pasienter i ropeg-IFN- α -armen sammenliknet med pasienter i komparator-armen; henholdsvis 55,8 % (53/95 pasienter) versus 44,0 % (33/75 pasienter) (rate ratio: 1,30 [95 % KI: 0,95-1,77]; p=0,0974) (pasienter som hadde avsluttet studien ble ansett som ikke-respondere).

Effektendepunktet molekylær respons ved 60 måneder var signifikant høyere for pasienter i ropeg-IFN- α -armen sammenliknet med pasienter i komparator-armen; henholdsvis 65/94 pasienter (69,1 %) versus 16/74 pasienter (21,6 %) (rate ratio: 3,04 [95 % KI: 1,96-4,71]; $p < 0,0001$).

Median JAK2 V617F-allelebyrde sank gradvis for pasientene i ropeg-IFN- α -armen, fra 37,3 % ved baseline (i PROUD-PV-studien) til 8,5 % ved måned 60. Dette til forskjell fra pasientene i komparator-armen, hvor median JAK2 V617F-allelebyrde sank fra 38,1 % ved baseline til 18,2 % ved måned 12 (i PROUD-PV-studien), for så å øke til 44,4 % ved måned 60. Forskjellen mellom behandlingsarmene var signifikant ($p < 0,0001$). JAK2 V617F-allelebyrde < 10 % ved måned 60 ble oppnådd hos 50/92 pasienter (54,3 %) i ropeg-IFN- α -armen og hos 10/72 pasienter (13,9 %) i komparator-armen ($p < 0,0001$), og syntes å være korrelert med lavere alder og lavere JAK2 V617F-allelebyrde ved baseline, og var også assosiert med høyere komplett hematologisk responsrate ved måned 60 (33/50 pasienter [66 %] i ropeg-IFN- α -armen versus 4/10 pasienter [40 %] i komparator-armen). JAK2 V617F-allelebyrde < 1 % ved måned 60 ble oppnådd hos 18/92 pasienter (19,6 %) i ropeg-IFN- α -armen, men kun hos 1/72 pasienter (1,4 %) i komparator-armen ($p = 0,0002$).

2.1.1.3 Bivirkninger

Uønskede medisinske hendelser (AE) resulterte i dosereduksjon hos 40 % (51/127 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen og hos 58 % (74/127 pasienter) i HU-armen, og avbrudd i behandlingen hos 23 % (29/127 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen og hos 18 % (23/127 pasienter) i HU-armen (datakutt 29.05.2018) ([15](#)). Videre var det 8 % (11/127 pasienter) i ropeg-IFN- α -armen og 4 % (5/127 pasienter) i HU-armen som seponerte behandlingen som følge av legemiddelrelatert toksisitet.

Tabell 5 viser en samlet oversikt over AE som forekom hos ≥ 10 % av pasientene (uavhengig av alvorlighetsgrad) i PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene. Tabell 6 viser en samlet oversikt over AE av spesiell interesse i de to studiene (datakutt 29.05.2018).

Tabell 5: Oversikt over de mest vanlig forekommende uønskede medisinske hendelsene (AE) i PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene (datakutt 29.05.2018) (15)

	Ropeginterferon alfa-2b (n=127)			Control (n=127)		
	Grade 1-2*	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	113 (89%)	40 (32%)	3 (2%)	114 (90%)	33 (26%)	1 (1%)
Thrombocytopenia	27 (21%)	3 (2%)	0	36 (28%)	5 (4%)	0
Leucopenia	23 (18%)	3 (2%)	0	28 (22%)	6 (5%)	0
Anaemia	16 (13%)	1 (1%)	0	31 (24%)	2 (2%)	0
Fatigue	17 (13%)	0	0	17 (13%)	1 (1%)	0
γ-glutamyltransferase increased	20 (16%)	9 (7%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	0
Headache	15 (12%)	0	0	16 (13%)	0	0
Diarrhoea	12 (9%)	0	0	14 (11%)	1 (1%)	0
Dizziness	14 (11%)	0	0	10 (8%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	16 (13%)	5 (4%)	0	2 (2%)	0	0
Arthralgia	15 (12%)	1 (1%)	0	5 (4%)	0	0
Hypertension	5 (4%)	4 (3%)	0	6 (5%)	5 (4%)	0
Nasopharyngitis	7 (6%)	0	0	13 (10%)	0	0
Nausea	4 (3%)	0	0	15 (12%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	13 (10%)	3 (2%)	0	2 (2%)	0	0

Tabell 6: Uønskede medisinske hendelsene (AE) av spesiell interesse i PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene (datakutt 29.05.2018) (15)

	Ropeginterferon alfa-2b (N=127)	Control (N=127)
Endocrine disorders		
Any adverse event	8 (6%)	2 (2%)
Related to treatment	6 (5%)	0
Psychiatric disorders		
Any adverse event	5 (4%)	6 (5%)
Related to treatment	2 (2%)	1 (1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Any adverse event	2 (2%)	0
Related to treatment	2 (2%)	0
Major cardiovascular and major thromboembolic adverse events		
Any major cardiovascular adverse event	13 (10%); 16 events	8 (6%); 25 events
Major thromboembolic adverse event	4 (3%); 6 events	4 (3%); 4 events
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Any neoplasm	9 (7%); 11 events	10 (8%); 12 events
Leukaemic transformation (acute leukaemia)	0; 0 events	2 (2%); 2 events
Skin cancers related to treatment (basal cell carcinoma and melanoma)	0; 0 events	3 (2%); 3 events

Tabell 7 viser en samlet oversikt over alle AE i PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene ved det siste analysetidspunktet (datakutt 29.05.2020). Forekomst av AE, SAE og behandlingsrelaterte AE over den samlede behandlingsperioden (60 måneder) var balansert mellom behandlingsarmene i studien.

Tabell 7: Oversikt over uønskede medisinske hendelsene (AE) i PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene (datakutt 29.05.2020)

Type of event	Intensity grade	Ropeginterferon alfa-2b		Control	
		(499 patient years)		(401 patient years)	
		Adverse events	Number of patients ^a n (%) N = 127	Adverse events	Number of patients ^a n (%) N = 127
Adverse events		1767	116 (91.3%)	1267	117 (92.1%)
Serious adverse events		56	30 (23.6%)	56	32 (25.2%)
Treatment-related serious adverse events		4	4 (3.1%)	7	5 (3.9%)
Adverse events related to polycythemia vera		171	48 (37.8%)	135	48 (37.8%)
Treatment-related adverse events		758	100 (78.7%)	458	100 (78.7%)
Intensity of treatment-related adverse events ^b	Grade 1	477	73 (57.5%)	277	79 (62.2%)
	Grade 2	241	75 (59.1%)	152	62 (48.8%)
	Grade 3	39	21 (16.5%)	28	20 (15.7%)
	Grade 4	1	1 (0.8%)	0	0
	Grade 5	0	0	1	1 (0.8%)
	Grade ≥3	40	21 (16.5%)	29	21 (16.5%)
Treatment-related adverse events leading to discontinuation		15	13 (10.2%)	4	4 (3.1%)
Disease progression (myelofibrosis and leukemic transformation) ^c		1	1 (0.8%)	4	4 (3.1%)
Any neoplasm		16	12 (9.4%)	18	15 (11.8%)
Skin cancers related to treatment (basal cell carcinoma and malignant melanoma)		0	0	3	3 (2.4%)
Major thromboembolic adverse events ^d		5	4 (3.1%)	5	5 (3.9%)

^aNumber of patients in whom the event was reported throughout the entire study period.

^bIntensity grading according to CTCAE 4.0.

^cOne patient in the ropeginterferon alfa-2b arm developed myelofibrosis; in the control arm, 2 patients developed myelofibrosis and leukemic transformation occurred in 2 patients.

^dRopeginterferon alfa-2b arm: splenic infarction/truncus coeliacus thrombosis, intracardiac thrombus, hemorrhagic transformation stroke, and 2 cases of ischemic stroke. Control arm: embolism, femoral artery occlusion, superficial thrombophlebitis, venous thrombosis of the limb, and cerebrovascular accident.

De vanligst forekommende AE (hos >10 % av pasientene) i ropeg-IFN- α -armen var: trombocytopeni, anemi, leukopeni, forhøyede leverenzymmer, artralgi, fatigue, hodepine, svimmelhet, splenomegali, pyreksi og ryggsmerte. Tilsvarende var de vanligst forekommende AE i komparator-armen: trombocytopeni, anemi, leukopeni, fatigue, hodepine, kvalme, diaré, influensaliknende symptomer og nasofaryngitt. De fleste AE var av alvorlighetsgrad 1-2. Behandlingsrelaterte AE med alvorlighetsgrad ≥ 3 forekom hos 21/127 pasienter (16,5 %) i hver av behandlingsarmene, herunder ett tilfelle med alvorlighetsgrad 4 (forhøyet gammaglutamyltransferase i ropeg-IFN- α -armen) og ett tilfelle med alvorlighetsgrad 5 (akutt leukemi med fatal utgang i kontroll-armen).

Totalt var det 13/127 pasienter (10,2 %) i ropeg-IFN- α -armen og 4/127 pasienter (3,1 %) i komparator-armen som seponerte behandlingen som følge av behandlingsrelaterte AE, og omtrent halvparten av disse seponerte behandlingen i løpet av det første behandlingsåret (henholdsvis 6/13 pasienter og 2/4 pasienter).

Informasjon i den gjeldende preparatomtalen til ropeg-IFN- α (Besremi) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til ropeg-IFN- α (9). Dette er også kort oppsummert i kapittel 1.4.1.

2.1.1.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

PROUD-PV-studien var en multinasjonal, åpen, randomisert, aktiv kontrollert, fase III-studie, som sammenliknet behandling med ropeg-IFN- α mot behandling med HU, begge gitt over 12 måneder til voksne pasienter med tidlig stadium PV (som var enten behandlingsnaive overfor cytoreduktiv behandling eller hvor behandlingstiden med HU var kortere enn 3 år). Behandlingsbytte fra den opprinnelig tildelte behandlingsarmen til den andre behandlingsarmen («crossover») var ikke tillatt. Studien ble opprinnelig designet for å vise overlegenhet («superiority») av ropeg-IFN- α over HU knyttet til sykdomsrespons, men studien ble på et senere tidspunkt, gjennom en formell protokollendring, omgjort til en non-inferioritetsstudie. Dette ble begrunnet med at nyere, publiserte data indikerte høyere hematologisk respons hos pasienter behandlet med HU enn det som var lagt til grunn i de opprinnelige antakelsene.

Det primære effektendepunktet var sykdomsresponsrate ved 12 måneder, definert som både komplett hematologisk respons (dvs. hematokrit <45 % uten venesection de siste 3 månedene, platetall <400 x10⁹/l og leukocytter <10 x10⁹/l) og normal miltstørrelse (longitudinell diameter \leq 12 cm for kvinner og \leq 13 cm for menn). Som nevnt tidligere ble non-inferioritet ikke vist for det primære effektendepunktet (95 % KI: -17,23 til 4,09; p=0,23) ved 12 måneder. Primært utfallsmål er brukt i den helseøkonomiske analysen hvor ropeg-IFN- α sammenliknes med ruksolitinib (CUA).

CONTINUATION-PV-studien var en oppfølgings-/forlengelsesstudie til PROUD-PV-studien (hovedstudien), og inkluderte pasienter som hadde deltatt i og fullført hovedstudien. Pasientene som ble randomisert til ropeg-IFN- α i hovedstudien fortsatte med denne behandlingen i oppfølgingsstudien. Pasientene som ble randomisert til behandling med HU i hovedstudien fikk i oppfølgingsstudien behandling med beste tilgjengelige behandling (BAT), vurdert av behandlende lege. Dette kunne i utgangspunktet være f.eks. HU, konvensjonell IFN- α eller pegylert IFN- α (men ikke ropeg-IFN- α), anagrelid eller busulfan. Det ble gjort en interimanalyse av data fra CONTINUATION-PV-studien etter at alle pasientene hadde gjennomført 36 måneders (3 års) behandling/oppfølging (inkludert tiden i PROUD-PV-studien), eventuelt hadde avsluttet deltakelse i studien (datakutt 29.05.2018). Analysen viste at blant pasientene som fikk BAT, fikk de aller fleste pasientene behandling med HU (97 %), og de resterende pasientene fikk behandling med konvensjonell IFN- α (3 %). CONTINUATION-PV-studien var planlagt å skulle vare i 5 år (til sammen 6 års behandling dersom man inkluderte tiden pasientene deltok i PROUD-PV-studien). Studien ble avsluttet i april 2021 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov), og det foreligger publiserte 60 måneders (5-års) oppfølgingsdata fra CONTINUATION-PV-studien (datakutt 29.05.2020). AOP har i den oppdaterte dokumentasjonen sendt inn data til Legemiddelverket også fra denne siste analysen.

De ko-primære effektendepunktene var også i CONTINUATION-PV-studien sammensatte endepunkter, og bestod av andelen pasienter som oppnådde komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse (som definert i PROUD-PV-studien), og/eller med samtidig forbedret sykdomsbyrde (dvs. opphør av eller klinisk forbedret splenomegali, mikrovaskulære forstyrrelser, pruritus og hodepine, eller en kombinasjon av disse). For det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde, økte andel pasienter med respons i ropeg-IFN- α -armen gradvis fram til 36 måneder, i motsetning til HU-armen hvor andel pasienter med respons var høyest ved 12 måneder og deretter ble redusert. Resultatene fra CONTINUATION-PV kan peke i retning av at oppfølgingstiden, og følgelig påvirkning på resultatene for primærendepunktet i PROUD-PV, kan ha vært for kort til å vise effekt for denne pasientgruppen. Data fra CONTINUATION-PV-studien inngår i den helseøkonomiske analysen hvor ropeg-IFN- α sammenliknes med ruksolitinib (CUA).

Åpent studiedesign er en svakhet med både PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studien. Mangel på blinding kan ha påvirket beslutningen om å avslutte studiedeltakelsen etter avsluttet hovedstudie og ikke bli med videre i oppfølgingsstudien; hhv. 25 % av pasientene som fikk ropeg-IFN- α vs. 40 % av pasientene som fikk behandling med HU fortsatte ikke sin deltakelse i oppfølgingsstudien.

Primære utfallsmål vil ikke, eller i liten grad, være påvirket av at studiene er åpne, men åpent studie-design gir risiko for bias i målingene av helserelatert livskvalitet.

Til tross for at de to studiene PROUD-PV og CONTINUATION-PV hadde en aktiv kontrollert komparator-arm, kan de i seg selv ikke benyttes til å anslå relativ effekt av ropeg-IFN- α sammenliknet med relevante komparatorer i henhold til norsk klinisk praksis. Relevante komparatorer i norsk klinisk praksis for denne metodevurderingen er peg-IFN- α (**gruppe 1**) og ruksolitinib (**gruppe 2**). PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene informerer om relativ effekt av ropeg-IFN- α sammenliknet med annen behandling (HU) som er i utstrakt bruk i norsk klinisk praksis, men som primært benyttes som førstelinjebehandling til eldre pasienter (>60-65 år).

2.1.2 Studier som pågår

AOP opplyser om tre aktuelle studier med ropeg-IFN- α i behandlingen av PV, hvorav to av studiene nå er avsluttet:

- [NCT04182100](#): *“Efficacy and Safety of P1101 in Polycythemia Vera Patients for Whom the Standard of Treatment is Difficult to Apply”*. Studien var en åpen, én-armet, fase II-studie hos voksne, japanske pasienter med PV (n=29), hvor ropeg-IFN- α ble gitt over en behandlingstid på 52 uker. Studien ble avsluttet i mars 2021 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).
- [NCT02218047](#): *“AOP2014 vs. BAT in Patients With Polycythemia Vera Who Previously Participated in the PROUD-PV Study. (CONTI-PV)”*. Dette er en av studiene som inngår i dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen, og som er oppsummert i Tabell 2 over. Studien ble avsluttet i april 2021 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).
- [NCT03003325](#): *“The Benefit/Risk Profile of AOP2014 in Low-risk Patients With PV (Low-PV)”*. Studien er en åpen, randomisert, aktiv kontrollert fase II-studie hos voksne pasienter med PV i lavrisikogruppen (n=127). I studien blir tillegg av ropeg-IFN- α til standardbehandling (venesectio + lavdose acetylsalisylsyre) sammenliknet med standardbehandling alene (venesectio + lavdose acetylsalisylsyre), over en behandlingstid på 12 måneder. Studien pågår fortsatt med tanke på innsamling av data, men er lukket for nye deltakere. Forventet tidspunkt for avslutning av studien er mars 2023 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).

Ved søk på nettstedet ClinicalTrials.gov, framkommer det at det er flere pågående kliniske studier med ropeg-IFN- α , i regi av ulike sponsorer, men til behandling av andre medisinske tilstander enn PV (f.eks. myelofibrose, essensiell trombocytomi (ET), kronisk hepatitt B/C/D infeksjon). Det finnes imidlertid tre andre pågående studier hos pasienter med PV:

- [NCT04655092](#): “*Extension Study of P1101 After Completion of Phase 2 Study in PV Patients or Phase 3 Study in ET Patients*”. Studien er en åpen, én-armet forlengelsesstudie hos japanske pasienter med PV (blant annet), som har deltatt i og fullført studien nevnt over (NCT04182100). Studien er forventet avsluttet i oktober 2024.
- [NCT05485948](#): “*A Study to Assess Efficacy and Safety of P1101 in Chinese PV Patients Who Are Intolerant or Resistance to HU*”. Studien er en åpen, én-armet, fase II-studie hos voksne, kinesiske pasienter med PV (n=49), hvor ropeg-IFN- α blir gitt over en behandlingstid på 52 uker. Forventet tidspunkt for avslutning av studien er april 2024 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).
- [NCT05481151](#): “*A Study to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of P1101 in Adult Patients With PV*”. Studien er en åpen, én-armet, fase IIIb-studie hos voksne pasienter med PV (n=64) (i USA og Kanada), hvor ropeg-IFN- α blir gitt over en behandlingstid på 24 uker. Forventet tidspunkt for avslutning av studien er desember 2025 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).

For ytterligere opplysninger om de pågående studiene, samt avsluttede studier med ropeg-IFN- α , henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

2.1.3 Indirekte behandlingssammenlikning av ropeg-IFN- α (Besremi) versus peg-IFN- α (Pegasys)

Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier av ropeg-IFN- α mot peg-IFN- α . AOP har derfor levert en indirekte behandlingssammenlikning (ITC) basert på Bucher-metoden ([17](#)), hvor relativ effekt av ropeg-IFN- α vs. HU sammenliknes med relativ effekt av peg-IFN- α vs. HU. Denne analysen skal understøtte AOPs innleverte kostnadsminimeringsanalyse.

AOP har gjennomført et systemisk litteratursøk (SLR) i januar 2022 (med en oppdatering fra juli 2022) for å identifisere relevante studier med ropeg-IFN- α , peg-IFN- α -2a eller -2b og HU, som rapporterte utfall som tromboliske hendelser, bivirkninger, livskvalitet og fullstendig hematologisk respons. MEDLINE via PubMed og CENTRAL via Cochrane Library ble brukt. Primær screening ble utført av to forskere som uavhengig vurderte hver referanse (tittel og sammendrag) identifisert av litteratursøket. Søkestrategi og resultater ble beskrevet i den innsendte dokumentasjonen. Det første søket identifiserte 144 artikler, hvorav 13 artikler (pluss 1 ekstra fra det oppdaterte søket) ble beskrevet i den innsendte dokumentasjonen. AOP valgte MPD-RC-112-studien som den mest relevante studien for å representere effekten og sikkerheten til peg-IFN- α , og PROUD-PV/CONTINUATION-PV-studiene for ropeg-IFN- α .

MPD-RC-112-studien (18)

MPD-RC-112 var en randomisert, åpen fase III-studie utført mellom 2011 og 2017 på 24 nordamerikanske og europeiske studiesteder, der effekten og sikkerheten til peg-IFN- α ble sammenliknet med HU (randomisert 1:1) for behandling av pasienter med PV eller ET. Pasientene med PV måtte diagnostiseres innen de siste 5 årene, hadde bekreftet JAK2 V617F-mutasjon og hadde ikke tidligere fått cytoreduktiv behandling (eller maksimalt 3 måneders behandling med HU). I tillegg måtte pasientene ha høyrisiko-sykdom, definert som alder ≥ 60 år, tidligere tromboemboliske hendelser, vasomotoriske symptomer (erytromelalgi eller migrene), forstørret milt som enten var symptomatisk eller >5 cm under nedre ribbein («costal margin»), antall blodplater $>1000 \times 10^9/l$, diabetes eller hypertensjon som krevde farmakologisk behandling.

Studiedesign av MPD-RC-112 er presentert i Tabell 8.

Tabell 8: Oversikt over MPD-RC-112-studien (18)

STUDY	POPULATION	INTERVENTION	COMPARATOR	PRIMARY ENDPOINT	SECONDARY ENDPOINT
MPD-RC-112 - RANDOMISED, OPEN-LABEL, PHASE 3 DURATION: SEPTEMBER 2011- JUNE 2017	Patients (>18 years) with PV or ET with high-risk disease, otherwise had a need for cytoreductive treatment due to high symptom burden, and which did not previously have received cytoreductive treatment or a maximum of 3 months of treatment with HU.	Pegylated interferon alfa-2a was administered SC at a starting dose of 45 mg weekly and titrated monthly in 45 mg increments for response up to a maximum of 180 mg weekly.	HU was administered orally starting at 500 mg per day.	1. Number of pts with Complete Remission (CR) at 12 months (and confirmed by ≥ 3 months) 2. Number of pts with Partial Remission (PR) at 12 months (and confirmed by ≥ 3 months) Complete remission was defined as a platelet count $<400 \times 10^9/L$, hematocrit $<45\%$ without phlebotomy for patients with PV only, white blood cell count $<10 \times 10^9/L$, resolution of splenomegaly (<13 cm), and resolution of disease-related symptoms (microvascular disturbances, headache, and pruritus).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Change in total symptom score (TSS) ▪ JAK2 allele burden ▪ Adverse events

Pts- patients, HU- hydroxyurea, CR- complete response, SC-subcutaneous

Sammenlikning av pasientkarakteristika

Pasientkarakteristika i MPD-RC-112-studien var bare tilgjengelig for den samlede PV- og ET-populasjonen (se Tabell 9). Sammenliknet med pasientkarakteristika i PROUD-PV-studien (se Tabell 10 **Feil! Fant ikke referanseilden.**), hadde en høyere andel av pasientene i MPD-RC-112-studien tidligere tromboemboliske hendelser, og median antall blodplater var høyere. På den annen side var median hematokrit og antall hvite blodlegemer lavere, samt at median behandlingstid ved tidligere HU-behandling var kortere. Miltstørrelsen var lik mellom studiene.

Tabell 9: Pasientdemografi og kliniske karakteristika etter behandlingsarm i MPD-RC-112-studien (18)

	Arm A: HU (n = 86)	Arm B: PEG (n = 82)	Total (N = 168)
Age, y	63 (18-87)	60 (19-79)	61 (18-87)
Race, %			
White	70 (84)	76 (94)	146 (89)
African American	5 (6)	3 (4)	8 (5)
Asian	3 (4)	0	3 (2)
Hawaiian/Pacific Islander	1 (1)	0	1 (1)
Not reported	7 (8)	3 (4)	10 (6)
Gender, %			
Female	37 (44)	33 (40)	70 (42)
Male	49 (56)	49 (60)	98 (58)
MPN subtype, %			
ET	42 (49)	39 (48)	81 (48)
PV	44 (51)	43 (52)	87 (52)
ECOG, %			
0	72 (84)	65 (79)	137 (82)
1	13 (15)	15 (18)	28 (17)
2+	1 (1)	2 (2)	3 (2)
Disease duration, mo	3.1 (1-84.2)	2.6 (0.4-41.7)	2.8 (0.4-84.2)
Age >60 y, %	56 (65)	42 (51)	98 (58)
History of thrombosis, %	20 (23)	26 (32)	46 (27)
ET, %	8 (19)	13 (33)	21 (26)
PV, %	12 (27)	13 (30)	25 (29)
Aspirin use, %	72 (84)	64 (78)	136 (81)
Anticoagulant use, %	5 (6)	6 (7)	11 (7)
Spleen length by ultrasound, cm*	12.5 (2.1-20)	12.5 (6.5-22)	12.5 (2.1-22)
Leukocytes, × 10 ⁹ /L	9.2 (3.0-34.4)	8.6 (4.0-24.8)	8.8 (3.0-34.4)
Hemoglobin, g/dL	14.3 (11.3-16.4)	14.6 (8.4-16.6)	14.5 (8.4-16.6)
Hematocrit, %	43.1 (40-70.2)	43.8 (40-61.9)	43.5 (40-70.2)
Platelets ×10 ⁹ /L	612 (112-1444)	602 (112-1662)	606 (112-1662)
JAK2V617F, %†	68 (92)	65 (89)	133 (91)
CALR exon 9, %†	4 (5)	7 (10)	11 (8)
MPLW515L/K, %†	3 (4)	2 (3)	5 (3)
Driver mutation present, %†	71 (96)	69 (95)	140 (95)

n (%) presented for categorical variables and median (range) for continuous variables.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

*Baseline spleen imaging available in 158 patients.

†Baseline mutational status available in 147 patients.

Tabell 10: Baseline pasientkarakteristika i PROUD-PV- og CONTINUATION-studiene (15)

	PROUD-PV		CONTINUATION-PV*	
	Ropeginterferon alfa-2b (n=127)	Hydroxyurea (n=127)	Ropeginterferon alfa-2b (n=95)	Best available treatment (n=76)
Female	68 (54%)	67 (53%)	48 (51%)	40 (53%)
Male	59 (46%)	60 (47%)	47 (49%)	36 (47%)
Age, years				
Median	60.0 (52.0-66.0)	60.0 (48.0-67.0)	58.0 (50.0-64.0)	59.0 (49.0-65.5)
Range	30-85	21-81	30-85	32-79
Hydroxyurea pretreated	45 (35%)	37 (29%)	30 (32%)	20 (26%)
Median duration of previous hydroxyurea therapy, months†	10.2 (2.1-21.3)	7.9 (2.7-19.2)	9.5 (2.8-25.1)	8.2 (2.6-23.0)
Median duration of polycythaemia vera, months‡	1.9 (0.7-11.2)	3.6 (0.7-20.0)	1.8 (0.6-6.8)	1.6 (0.7-15.1)
Previous thromboembolic event	25 (20%)	23 (18%)	21 (22%)	14 (18%)
Positive status for JAK2 Val617Phe mutation§				
Number	126 (99%)	125 (98%)	94 (99%)	74 (97%)
Mean allele burden, %	41.9% (24)	42.8% (24)	42.8% (23)	42.9% (23)
Median haematocrit, %	47.1% (44.2-51.3)	48.0% (45.0-52.2)	47.7% (44.4-52.0)	49.9% (46.2-53.1)
Median platelet count, 10 ⁹ /L	485.0 (350.0-671.0)	452.0 (329.0-666.0)	488.0 (350.0-701.0)	451.0 (329.0-678.5)
Median leucocyte count, 10 ⁹ /L	10.6 (8.0-13.4)	10.5 (7.9-14.5)	10.9 (8.0-14.6)	11.3 (8.7-15.1)
Median spleen size, cm	13.1 (11.0-15.0)	13.0 (11.5-15.2)	13.5 (11.5-15.0)	12.8 (11.3-15.5)
Presence of splenomegaly¶	12 (9%)	15 (12%)	7 (7%)	8 (11%)

Data are n (%), mean (SD), median (IQR). *Characteristics for the CONTINUATION-PV population at baseline in PROUD-PV. †Duration of previous hydroxyurea therapy was assessed from start of therapy until the time of screening in PROUD-PV. ‡Duration of polycythaemia vera was assessed from diagnosis until the time of screening in PROUD-PV. §Data were not available for one patient in the ropeginterferon alfa-2b group, and for two patients in the control group in PROUD-PV at baseline. Positive status for JAK2 Val617Phe mutation was confirmed at subsequent visit. ¶Splenomegaly as assessed by investigator.

Resultater av ITC for hematologisk respons

AOP presenterte resultatene både av hematologisk respons med miltnormalisering (primære effektendepunkter) og uten å ta hensyn til miltstørrelsen. AOP vurderte miltnormaliseringskriteriet som ikke-relevant, ettersom flertallet av pasientene ikke hadde en forstørret milt ved baseline (15). Resultatene av hematologisk respons uten miltnormaliseringskriteriet har ikke vært tilgjengelig for PV-populasjonen særsilt i MPD-RC-112-publikasjonen, derfor er resultatene for PV+ET-populasjonene samlet presentert nedenfor.

Tabell 11 viser at det ikke er noen statistisk signifikante forskjeller i den fullstendige hematologiske responsen (ekskl. miltkriteriet) etter 12 måneder mellom PROUD-PV-studien og den samlede PV+ET-pasientpopulasjonen i MPD-RC-112-studien. Når miltkriteriet er inkludert, er det heller ingen forskjell i den fullstendige hematologiske responsen mellom PROUD-PV-studien og PV-populasjonen i MPD-RC-112-studien ved 12 og 36 måneder (Tabell 12 og Tabell 13).

Tabell 11: Andel pasienter som opplever fullstendig hematologisk respons (ekskl. miltkriterium) – 12 måneder

Trial	Ropeg-IFN- α n/N (%)	HU – n/N (%)	Absolute risk difference % (95 % CI)	Risk ratio (95 % CI)
PROUD-PV (15)	53/123 (43 %)	57/125 (46 %)	-2.5 % (-14.9 %; 9.9 %)	0.94 (0.71–1.25)
Trial	Peg-IFN- α n/N (%)	HU – n/N (%)	Absolute risk difference % (95 % CI)	Risk ratio (95 % CI)
MPD-RC-112 combined PV- and ET-population (18)	39/82 (48 %)	36/86 (42 %)	5.7 % (-9.3 %; 20.7 %)	1.14 (0.81–1.59)
Indirect Comparison – Proportion experiencing complete hematological response (excl spleen criterion) – 12 months			-8.0 % (-22.2 %; 14.1 %) p=0.3948	RR: 0.83 (0.53–1.30) p=0.4243

Tabell 12: Andel pasienter som opplever fullstendig hematologisk respons (inkl. miltkriterium) – 12 måneder

Trial	Ropeg-IFN- α n/N (%)	HU – n/N (%)	Absolute risk difference % (95 % CI)	Risk ratio (95 % CI)
PROUD-PV (15)	27/127 (21 %)	35/127 (28 %)	-6.3 % (-16.8 %; 4.2 %)	0.77 (0.50–1.19)
Trial	Peg-IFN- α n/N (%)	HU – n/N (%)	Absolute risk difference % (95 % CI)	Risk ratio (95 % CI)
MPD-RC-112 – PV- population (18)	12/43 (28 %)	13/44 (30 %)	-1.6 % (-20.6 %; 17.4 %)	0.94 (0.49–1.83)
Indirect Comparison – Proportion experiencing complete hematological response (incl spleen criterion) – 12 months			-5.1 % (-17.7 %; 23.1 %) p=0.6365	RR: 0.82 (0.36–1.83) p=0.6354

Tabell 13: Andel pasienter som opplever fullstendig hematologisk respons (inkl. miltkriterium) – 36 måneder

Trial	Ropeg-IFN- α n/N (%)	HU – n/N (%)	Absolute risk difference % (95 % CI)	Risk ratio (95 % CI)
PROUD-PV (15)	38/90 (42 %)	21/69 (30 %)	11.8 % (-3.1 %; 26.7 %)	1.39 (0.90–2.13)
Trial	Peg-IFN- α n/N (%)	HU – n/N (%)	Absolute risk difference % (95 % CI)	Risk ratio (95 % CI)
MPD-RC-112 – PV- population (18)	5/17 (29 %) *	3/17 (17 %) *	11.8 % (-16.5 %; 40 %) **	1.67 (0.47 – 5.89) **
Indirect Comparison – Proportion experiencing complete hematological response (incl spleen criterion) – 36 months			0 % (-32 %; 32 %) ** p=0.999	RR: 0.83 (0.22–3.16) ** p=0.788

*Feil verdier ble sendt inn av AOP, basert på MPD-RC-112-publikasjonen. Legemiddelverket rekonstruerte totalt pasientantall fra oppgitte prosentene i MPD-RC-112-publikasjonen.

**Legemiddelverkets oppdaterte beregninger, Stata 16.1.

Legemiddelverkets vurdering

Hovedantakelsen bak en gyldig indirekte behandlingssammenlikning er at de inkluderte studiene er tilstrekkelig like når det gjelder studiedesign, pasientkarakteristika, varighet og tidspunkt for studiene. De viktigste forskjellene mellom studiene og deres begrensninger er skissert nedenfor.

AOP identifiserte MPD-RC-112-studien som den mest relevante studien for å representere effekten og sikkerheten til peg-IFN- α . En annen randomisert fase III-studie var DALIAH-studien(19), men AOP inkluderte ikke denne ettersom den sammenliknet lavdose pegylert interferon med HU. Legemiddelverket bemerker at mediandosen for peg-IFN- α -2a i DALIAH-studien var 51 $\mu\text{g/uke}$ (IQR: 30-90 $\mu\text{g/uke}$) for pasienter ≤ 60 år og 54 $\mu\text{g/uke}$ (IQR: 30-66 $\mu\text{g/uke}$) for pasienter > 60 år, mens mediandosen i MPD-RC-112-studien var 89,4 $\mu\text{g/uke}$. Nasjonale behandlingsretningslinjer oppgir at startdosen for peg-IFN- α -2a er 45 $\mu\text{g/uke}$, med ukentlig doseeskalering, til 90 $\mu\text{g/uke}$ påfølgende uke før doseøkning til 135 $\mu\text{g/uke}$ og eventuelt 180 $\mu\text{g/uke}$ hvis man ikke får tilstrekkelig hematologisk effekt. De fleste pasientene responderer på en dose mellom 90 og 135 $\mu\text{g/uke}$ (3). Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, informerte oss om at peg-IFN- α -dosen som brukes hos PV pasienter varierer betydelig i norsk klinisk praksis. Noen trenger (eventuelt tolererer) kun 45 μg for eksempel hver 14. dag, mens andre må ta (og tolererer) 180 μg hver uke for å få effekt. Effekten øker med økende dose hos de fleste pasienter, men manglende toleranse begrenser dosen. Basert på innspill fra medisinske fageksperter, kan Legemiddelverket ikke konkludere med at det er riktig å utelukke DALIAH-studien fra ITCen. Dette forholdet har imidlertid ikke hatt vesentlig betydning for den videre vurderingen, ettersom det er andre forhold som påvirker den endelige konklusjonen.

Både MPD-RC-112-studien og PROUD-PV/CONTINUATION-PV-studiene var åpne studier, noe som begrunnes i forskjellig administrasjonsmåte for legemidlene som ble benyttet i de to behandlingsarmene i hver av studiene. Åpent studiedesign har klare svakheter, med fare for ulike skjevheter som f.eks. at behandling/oppfølging i studien varierer avhengig av behandlingsarm («*performance bias*»), at behandling/oppfølging i studien avbrytes ulikt avhengig av behandlingsarm («*attrition bias*») eller forskjell i hvordan endepunkter/resultater vurderes («*detection bias*»)(20), som spesielt påvirker subjektive effektendepunkter som pasientrapporterte utfall. Deteksjonsskjevheter i de primære endepunktene ble imidlertid redusert ved bruk av en uavhengig vurderingskomité blindet for behandlingen både i MPD-RC-112-studien og PROUD-PV-studien.

Studiene skilte seg i definisjonen av effektendepunktene. Det primære effektendepunktet i PROUD-PV-studien var et sammensatt endepunkt som omfattet både komplett hematologisk respons (definert som hematokrit $< 45\%$ uten veneseccio de siste 3 månedene, antall blodplater $< 400 \times 10^9/\text{l}$ og leukocytantall $< 10 \times 10^9/\text{l}$) og normal miltstørrelse (longitudinell diameter ≤ 12 cm for kvinner og ≤ 13 cm for menn) ved måned 12. I MPD-RC-112-studien var det for kriteriet komplett respons i tillegg også et krav om ingen sykdomsrelaterte symptomer. Alle kriteriene måtte oppnås ved slutten av de første 12 månedene med behandling, og med en bekreftet responsvarighet på minst 3 måneder. Veneseccio var ikke tillatt brukt for å kvalifisere til kriteriet komplett respons, men protokollen til MPD-RC-112-studien er ikke klar på om dette kun gjaldt for de første 12 månedene med behandling, eller også gjennom bekræftelsesperioden på 3 måneders responsvarighet (21).

MPD-RC-112-studien rekrutterte høyrisiko PV- og ET-pasienter som var tidligere ubehandlet eller hadde fått maksimalt 3 måneders behandling med HU. Pasientene ble stratifisert etter PV- og ET-status og etter tidligere behandling med HU (22). Pasientkarakteristika ble imidlertid ikke rapportert etter sykdomsstatus, og antall tidligere HU-behandlede pasienter er ukjent. Bare halvparten av studiepopulasjonen (43/82 i peg-IFN- α -gruppen og 44/84 i HU-gruppen) hadde PV. Til forskjell inkluderte PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene bare PV-pasienter (PROUD-PV: 127 pasienter i ropeg-IFN- α -gruppen og 127 pasienter i HU-gruppen) uten høyrisiko-PV-kriteriet. I PROUD-PV-studien hadde 35 % av pasientene i ropeg-IFN- α -gruppen og 29 % av pasientene i HU-gruppen fått tidligere behandling med HU, med median behandlingsvarighet på henholdsvis 10,2 og 7,9 måneder. Subgruppeanalyse i PROUD-PV-studien viste at forskjellen i respons (primært endepunkt) var -2,1 % (95 % CI: -16,9, 12,7) for tidligere HU-behandlede pasienter vs. -8,7 % (-22,6, 5,1) for HU-naive pasienter (23). Punkttestimatet antyder at effekten i kontrollarmen synker dersom pasientene tidligere var behandlet med HU. Imidlertid overlapper konfidensintervallene, noe som utelukker enhver konklusjon om de effektmodifiserende egenskapene ved tidligere HU-behandling. Bare en ny klinisk studie med tilstrekkelig statistisk styrke vil kunne bekrefte en slik effekt.

De ulike inklusjonskriteriene resulterte i forskjeller i pasientkarakteristika mellom MPD-RC-112-studien og PROUD-PV/CONTINUATION-PV-studiene. En høyere andel pasienter i MPD-RC-112-studien (kombinert PV- og ET-populasjon) hadde tidligere tromboemboliske hendelser, og median antall blodplater var høyere. På den annen side var median hematokrit og antall hvite blodlegemer lavere. Miltstørrelsen var lik mellom studiene. Mangel på rapportering av pasientkarakteristika for PV-subpopulasjonen særskilt er en stor begrensning i denne ITCen, da Bucher-metoden er avhengig av antakelsen om at studiepopulasjonene er sammenliknbare. Legemiddelverket kan følgelig, ut fra et statistisk ståsted, ikke vurdere om forutsetningene bak Bucher-metoden er oppfylt. Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, informerte at på generelt grunnlag er PV-diagnosen assosiert med økte komplikasjoner i forhold til ET-gruppen, særlig med tanke på trombotiske komplikasjoner, men også økt transformasjon til myelofibrose og AML. De medisinske fagekspertene bemerket imidlertid at i MPD-RC-112-studien hadde så mye som 91 % av pasientene JAK2 V617F-mutasjon, noe som gjør PV- og ET-populasjonene homogene når det gjelder trombotiske komplikasjoner (gruppene har nærmest lik andel drivermutasjon og har altså genotypisk mye til felles). Videre viser en artikkel av Finazzi et al. at JAK2 V617F-mutasjonsstatus øker frekvensen av trombotiske komplikasjoner hos ET-pasienter, og frekvensen er ikke statistisk forskjellig fra JAK2-positive PV-pasienter (24). Imidlertid ser den økte risikoen for trombotiske komplikasjoner ut til å være påvirket av JAK2-allelebyrden (25), men dette er ikke beskrevet i MPD-RC-112-studien.

Resultatene av ITCen var basert på hele studiepopulasjonene, dvs. en blanding av første- og andrelinjepasienter. Andel av tidligere HU-behandlede pasienter er ikke rapportert for MPD-RC-112-studien, og det er derfor uklart hvorvidt dette påvirker ITC-resultatene. ITC-resultatene av hematologisk respons uten miltnormaliseringskriteriet viser ingen statistisk signifikante forskjeller etter 12 måneder mellom PROUD-PV og PV+ET-populasjonen i MPD-RC-112-studien. Når miltkriteriet er inkludert, er det heller ingen forskjell i komplett hematologisk respons mellom PROUD-PV og PV-populasjonen i MPD-RC-112-studien ved 12 og 36 måneder. ITC-resultater for andre mulige utfallsmål som livskvalitet eller uønskede medisinske hendelser (bivirkninger) ble ikke oppgitt, men en beskrivelse av individuelle studieresultater ble presentert. Ifølge AOP er tilgjengelige livskvalitetsdata begrensede og heterogene når det gjelder de vurderte pasientpopulasjonene og hvilke spørreskjema som ble brukt. Generelt var ikke spørreskjemaene

om livskvalitet sensitive nok til å fange opp relevante forskjeller i livskvalitet mellom behandlingsgruppene. AOP opplyser videre at uønskede medisinske hendelser ble rapportert heterogent på tvers av de inkluderte studiene. Legemiddelverket er enig i at tidspunktene for måling av tromboemboliske hendelser var forskjellige og at pasientpopulasjonene er for små til å trekke noen konklusjoner om mulige bivirkninger eller forskjeller i disse.

Oppsummert er den tilgjengelige publiserte informasjonen utilstrekkelig til å konkludere om hvorvidt det er likhet mellom studiepopulasjonene som er inkludert i ITCen, og derfor kan ikke hovedantakelsen bak gyldigheten av Bucher-metoden bekreftes. I tillegg er det forskjeller i definisjonen av det primære endepunktet, studiepopulasjonene er små (spesielt PV-populasjonen i MPD-RC-112-studien) og det åpne studiedesignet har iboende begrensninger. ITC-resultatene per se viste imidlertid at andel pasienter som fikk komplett hematologisk respons er sammenliknbar mellom ropeg-IFN- α og peg-IFN- α . Andre utfall kunne ikke analyseres. Legemiddelverket mener at evidensgrunnlaget ikke er tilfredsstillende i den foreliggende dokumentasjonen. Totalt sett er det for mye usikkerhet i metodikken til å konkludere med at ropeg-IFN- α og peg-IFN- α er tilstrekkelig like til at en kostnadsminimeringsanalyse vil være gyldig.

2.1.4 Indirekte behandlingssammenligning av ropeg-IFN- α (Besremi) versus ruksolitinib (Jakavi)

Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier av ropeg-IFN- α mot ruksolitinib. For å støtte kostnad-per-QALY-analysen, presenterte AOP en naiv sammenlikning mellom ropeg-IFN- α (data fra PROUD-PV/CONTINUATION-PV-studiene) og ruksolitinib (data fra RESPONSE-studien [\(26\)](#)) for andelen pasienter med JAK2-allelebyrde <50 %.

Litteratursøkestrategien er ikke oppgitt og er begrenset til å være presentert i en tabell med 10 publikasjoner som inkluderte termene *Polycythaemia vera*, *ruksolitinib* og *randomisert kontrollert studie*. Det er ingen diskusjon om hvilke andre studier som ble ekskludert, foruten at RESPONSE-studien ble inkludert.

RESPONSE-studien [\(26\)](#)

RESPONSE-studien var en randomisert, åpen, aktiv-kontrollert, fase III-studie som inkluderte 222 pasienter med PV som var refraktære eller intolerante overfor HU. 110 pasienter ble randomisert til ruksolitinib-armen og 112 pasienter til beste tilgjengelige behandling (BAT)-armen. Pasientene skulle ha behov for venesectio, definert som to eller flere venesectio innen 24 uker før screening og minst én venesectio innen 16 uker før screening.

Det primære effektendepunktet var andelen pasienter som hadde både hematokrit-kontroll og en reduksjon på 35 % eller mer i miltvolum fra baseline til uke 32, vurdert ved hjelp av sentralt gjennomgått magnetisk resonanstomografi (MR) eller computertomografi (CT). Kontroll av hematokrit ble definert som protokollspesifisert manglende behov for venesectio fra uke 8 til uke 32 og ikke mer enn ett tilfelle av venesectio mellom randomisering og uke 8. Ved uke 32 inkluderte resultatene de første 8 ukene pluss ytterligere 24 ukers behandling. Behov for venesectio ble definert som hematokrit >45 % og minst 3 prosentpoeng høyere enn nivået ved baseline, eller hematokrit >48 %.

Tabell 14: Oversikt over RESPONSE-studien (26)

STUDY	POPULATION	INTERVENTION	COMPARATOR	PRIMARY ENDPOINT	SECONDARY ENDPOINT
RESPONSE - RANDOMISED, OPEN-LABEL, PHASE III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PV patients (>18 years) with splenomegaly resistant or intolerant to HU ▪ Subjects must have required at least 2 phlebotomies within the 24 weeks prior to screening and one phlebotomy within the 16 weeks prior to Screening 	Ruxolitinib starting dose 10 mg BID, then adjusted (max. 25 mg bid, min. 5 mg per day); 110 patients randomized	BAT (defined as hydroxyurea, interferon/pegylated interferon, anagrelide, pipobroman, IMiDs or observation) doses and administration were according to manufacturer's instructions and could be adjusted based on Investigator judgment; 112 patients randomized	Proportion of subjects achieving a response at Week 32, with response defined as having achieved both of the following: the absence of phlebotomy eligibility beginning at the Week 8 visit and continuing through Week 32, with no more than one phlebotomy eligibility occurring post-randomization and prior to the Week 8 visit; a reduction in spleen volume as assessed by imaging $\geq 35\%$ from baseline at Week 32.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion of subjects achieving complete haematological remission at Week 32 (hematocrit control, platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, WBC $\leq 10 \times 10^9/L$) ▪ Change in total symptom score (TTS), week 32 ▪ JAK2 allele burden ▪ Adverse events

Sammenlikning av pasientkarakteristika

Sammenliknet med pasientkarakteristika for ropeg-IFN- α i PROUD-PV-studien (**Feil! Fant ikke referanseilden.**) (15), hadde pasienter på ruxolitinib i RESPONSE-studien mye lengre (median) tid siden PV-diagnosen (8,2 år vs. 1,9 måneder), alle pasientene var tidligere behandlet med HU (mot 35 % for ropeg-IFN- α), en høyere andel av pasientene hadde en tidligere tromboembolisk hendelse (35,5 % vs. 20 %), alle pasientene hadde splenomegali sammenliknet med 9 % av pasientene i ropeg-IFN- α -armen, median leukocytantall var høyere (17,6 $\times 10^9/l$ vs. 10,6 $\times 10^9/l$), og JAK2-mutant allelebyrden var høyere (76,2 % vs. 41,9 %).

Pasientkarakteristika i RESPONSE-studien er vist i Tabell 15.

Tabell 15: Pasientdemografi og kliniske karakteristika etter behandlingsarm i RESPONSE-studien (26)

Characteristic	Ruxolitinib (N=110)	Standard Therapy (N=112)
Age — yr		
Median	62.0	60.0
Range	34–90	33–84
Sex — no. of patients (%)		
Male	66 (60.0)	80 (71.4)
Female	44 (40.0)	32 (28.6)
Time since diagnosis of polycythemia vera — yr		
Median	8.2	9.3
Range	0.5–36	0.5–23
Duration of previous hydroxyurea therapy — yr		
Median	3.1	2.8
Range	<0.1–20.9	<0.1–20.9
ECOG performance status — no. of patients (%)†		
0	76 (69.1)	77 (68.8)
1	31 (28.2)	34 (30.4)
2	3 (2.7)	1 (0.9)
Status with regard to previous hydroxyurea therapy — no. of patients (%)		
Unacceptable side effects	59 (53.6)	61 (54.5)
Inadequate response	51 (46.4)	51 (45.5)
Previous thromboembolic event — no. of patients (%)	39 (35.5)	33 (29.5)
Positive status for JAK2 V617F mutation — no. of patients (%)	104 (94.5)	107 (95.5)
Allele burden — %	76.2±17.8	75.0±22.6
Spleen length		
Below costal margin — cm		
Median	7.0	7.0
Range	0.0–24.0	0.0–25.0
<10 cm — no. of patients (%)	71 (64.5)	67 (59.8)
>20 cm — no. of patients (%)	2 (1.8)	4 (3.6)
Spleen volume — cm ³		
Median	1195	1322
Range	396–4631	254–5147
Hematocrit — %‡		
Mean	43.6±2.2	43.9±2.2
Median	43.3	44.0
Range	39.2–50.5	37.6–50.5
Hematocrit category — no. of patients (%)		
40–45%	79 (71.8)	83 (74.1)
>45%	28 (25.5)	25 (22.3)
White-cell count — ×10 ⁹ /liter	17.6±9.6	19.0±12.2
Platelet count — ×10 ⁹ /liter	484.5±323.3	499.4±318.6
No. of phlebotomies within 24 wk before screening		
Median	2.0	2.0
Range	1–8	0–16

* Plus–minus values are means ±SD.

† The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ranges from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher numbers indicating increasing disability.

‡ Shown is the value at the end of the hematocrit control period before randomization. Patients who had a hematocrit of 40 to 45% within 14 days before their day 1 visit could proceed to randomization; however, the hematocrit at baseline may have been higher or lower.

Naiv sammenlikning av JAK2-mutant allelebyrde

For å muliggjøre en sammenlikning av JAK2-enderinger over tid mellom de to behandlingene, ble det utført en justering av PROUD-PV-studiens JAK2-nivåer basert på forholdet mellom baseline JAK2-nivåene i RESPONSE-studien og PROUD-PV-studien.

Tabell 16: Justert estimering av prosentandelen av lave JAK2-nivåer for ropeg-IFN-α og ruxolitinib (Kilde: AOP)

Week	JAK2 mean value (SD)	Percentage of low JAK2 (<50)	JAK2 mean value (SD) Adjusted	Percentage of low JAK2 (<50) Adjusted	JAK2 mean value (SD)	Percentage of low JAK2 (<50)
	Ropeg-IFN-α based on PROUD-PV / CONTINUATION-PV (week 0-156)		Adjustment based on the relationship between baseline JAK2 levels seen in RESPONSE trial [redacted] and PROUD-PV/ CONTINUATION-PV trial [redacted]*		Ruxolitinib based on RESPONSE (26, 27)	
0 (Baseline)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
26	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
39	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
65	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
78	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
91	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
104	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
117	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
130	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
143	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
156	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* [redacted] Dette problemet ble ikke fulgt opp videre ettersom resultatene ikke ble brukt i CUA

Legemiddelverkets vurdering

AOP har ikke presentert søkestrategi eller resultater for systematisk litteratursøk i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for innsending av dokumentasjon for hurtig metodevurdering (28). I stedet ble en enkel tabell (ikke vist her) med 10 ruksolitinib-studier presentert uten noen begrunnelse for hvorfor kun RESPONSE-studien ble valgt for ITCen. RESPONSE-studien var en åpen, fase-III studie som evaluerte effekt og sikkerhet til ruksolitinib versus standardbehandling (BAT) hos pasienter med PV og splenomegali, som hadde behov for venesection og som hadde utilstrekkelig respons på eller hadde uakseptable bivirkninger ved behandling med HU. Til forskjell hadde bare 9 % av pasientene i ropeg-IFN- α -armen og 12 % av pasientene i HU-armen splenomegali i PROUD-PV-studien (29). Splenomegali er en viktig indikator på avansert sykdom og har vært assosiert med redusert overlevelse og risiko for transformasjon til akutt myelogen leukemi (AML) eller myelofibrose (30). En annen studie, RESPONSE-2 (31), som var en randomisert, åpen, fase IIIb-studie som sammenliknet ruksolitinib versus beste tilgjengelige behandling (BAT) hos PV-pasienter uten splenomegali som hadde behov for andrelinje-behandling, ville vært et mer åpenbart valg for ITCen. AOP kommenterte imidlertid ikke hvorfor RESPONSE-2-studien ikke ble vurdert. Legemiddelverket har ikke fulgt opp spørsmålet videre, for selv om RESPONSE-2-studien er en mer relevant studie, vil inkludering i ITCen møte de samme problemene som med RESPONSE-studien på grunn av det liknende studiedesignet. De generelle begrensningene til ITCen ved bruk av RESPONSE-studien og PROUD-PV/CONTINUATION-PV-studiene er skissert nedenfor.

AOP valgte å gjennomføre en naiv sammenlikning for andelen pasienter med JAK2 allelbyrde <50 %. Naive sammenlikninger, dvs. sammenlikninger uten å ta hensyn til den relative effekten versus en vanlig komparator, aksepteres vanligvis ikke av Legemiddelverket. Naive sammenlikninger bruker en absolutt effekt av en arm i en studie (ropeg-IFN- α fra PROUD-PV-studien) og sammenlikner den med en absolutt effekt av en arm i en annen studie (ruksolitinib fra RESPONSE-studien). Når absolutte effekter brukes i en ITC, i motsetning til relative effekter, er det uklart hvor mye av den absolutte effekten av intervensjonen som utgjør den faktiske behandlingseffekten og hvor mye som utgjør studieeffekten (32). Bruken av relativ effekt eliminerer, med riktig randomisering og blinding, studieeffekten. For at en naiv sammenlikning skal være gyldig, må alle prognostiske faktorer og effektmodifiserende faktorer være kjent, rapportert og sammenliknbare mellom studiene, noe som i realiteten sjeldent er gjennomførbart.

Det ser ut til at resultater basert på hele PROUD-PV/CONTINUATION-PV-populasjonen, uavhengig av tidligere behandling med HU, ble brukt i sammenlikningen. Dette er ikke representativt for plasseringen av ropeg-IFN- α i andrelinje sammenliknet med ruksolitinib. Pasienter som tidligere ble behandlet med HU i mindre enn 3 år, uten fullstendig respons, resistens eller intoleranse mot HU i henhold til modifiserte europeiske LeukemiaNet-kriterier, var kvalifiserte hvis de potensielt kunne ha nytte av deltakelse i studien. Kun 35 % av pasientene (45/127) i ropeg-IFN- α -armen fikk tidligere HU-behandling. Til forskjell fra dette inkluderte RESPONSE-studien bare pasienter som tidligere var behandlet med HU og som var resistente eller intolerante mot HU i henhold til de samme kriteriene. Pasienter i RESPONSE-studien hadde mer avansert sykdom, som observert gjennom høyere JAK2-nivåer, lengre sykdomsvarighet og høyere leukocyttcelleantall. En høyere andel pasienter hadde en tidligere tromboembolisk hendelse. Totalt sett anses pasientpopulasjonene for heterogene til at en ITC er gyldig.

Andelen pasienter med JAK2 allelbyrde <50 % var det eneste utfallet som ble analysert i den naive sammenlikningen. Det var betydelige forskjeller i gjennomsnittlig JAK2-allelebelastning ved baseline i ropeg-IFN- α - og ruksolitinib-gruppene; 42 % mot 76 %. Gjennomsnittlige JAK2-allelebelastningsdata på

alle tidspunkter i ropeg-IFN- α -gruppen ble justert ved [redacted] og ved en uklar metode for å justere for aldersforskjell. En slik råjustering av JAK2-nivåer kan ikke aksepteres da den ikke tar hensyn til andre prognostiske faktorer og effektmodifiserende faktorer. Videre var JAK2-mutant allelenivåer kun eksplorative endepunkter i begge studiene, og den kliniske verdien av JAK2-mutant allebyrde er ikke fastslått (33).

Oppsummert mangler litteratursøkestrategien og studieutvalget åpenhet. De valgte studiene er for heterogene til å bli inkludert i en ITC. En naiv sammenlikning vil gi klart partiske resultater ettersom det er betydelige forskjeller i mulige prognostiske faktorer og effektmodifiserende faktorer mellom studiene. Råjusteringen av JAK2-mutant allebyrde kan ikke aksepteres, og endepunktet er ikke fullstendig etablert klinisk. Samlet sett konkluderer Legemiddelverket med at den innsendte ITCen ikke kan brukes til å støtte den helseøkonomiske analysen (kostnad-per-QALY).

2.1.5 Metodevurderinger i andre land

Under følger en oppsummering av vurderinger som er gjort i andre land som det kan være relevant å sammenlikne med. Legemiddelverket tar ikke stilling til utfall i disse metodevurderingene, men etterstreber en nøytral oppsummering for å belyse saken. Legemiddelverket tar forbehold om at utredninger og beslutninger i andre land kan være ulike med andre føringer og ikke nødvendigvis overførbare til norske forhold.

Danmark, Medicinrådet (34)

Medicinrådet har vurdert innføring av ropeg-IFN- α for pasienter ≥ 60 år hvor relevant komparator er hydroksyurea, og pasienter < 60 år hvor relevant komparator er peg-IFN- α . Medicinrådet anbefaler ikke ropeg-IFN- α til behandling av PV (31.08.2022). Medicinrådet har konkludert i sin vurdering at kostnadene ved behandlingen med ropeg-IFN- α i den aktuelle pasientpopulasjonen er for høy i forhold til den dokumenterte effekten.

I AOPs analyse av ropeg-IFN- α for pasienter ≥ 60 år ble effektdata fra studiene PROUD-PV og CONTINUATION-PV benyttet for en direkte sammenlikning av ropeg-IFN- α og HU. Medicinrådet konkluderer at det ikke er mulig å vurdere verdien av ropeg-IFN- α i forhold til HU på grunn av at det ikke foreligger data for flere av de sentrale utfallsmålene og at konfidensintervallene rundt punkttestimatene er brede. Fagutvalget har vurdert at dataene samlet sett ikke indikerer at ropeg-IFN- α er mer effektivt eller sikkert enn HU.

Effektestimater fra PROUD-PV/CONTINUATION-PV og MPN-RC-112 ble benyttet i AOPs analyse av innføring av ropeg-IFN- α for pasienter < 60 år. AOP utførte en deskriptiv sammenlikning av ropeg-IFN- α og peg-IFN- α basert på studiene PROUD-PV/CONTINUATION-PV og MPN-RC-112. Medicinrådet konkluderer at det ikke er mulig å foreta en statistisk direkte eller indirekte sammenlikning av de sentrale utfallsmålene for å vurdere verdien av ropeg-IFN- α i forhold til peg-IFN- α , gitt tilgjengelig data. Ekspertutvalget vurderer at data indikerer at effekten av ropeg-IFN- α er sammenliknbar med effekten av peg-IFN- α og at ropeg-IFN- α muligens gir færre og mildere bivirkninger enn peg-IFN- α .

Skottland, Scottish Medicines Consortium (SMC) (35)

Ropeg-IFN- α er foreløpig ikke anbefalt innført av Scottish Medicines Consortium (SMC) basert på SMCs vurdering av AOPs kostnad-per-QALY-analyse. I analysen sammenliknes ropeg-IFN- α mot ruksolitinib for en subgruppe pasienter med godkjent indikasjon: voksne pasienter med høy risiko for PV uten symptomatisk splenomegali som er intolerante, resistente eller med ufullstendig respons til første behandlingsalternativ. Analysen er basert på en naiv sammenlikning av ropeg-IFN- α mot ruksolitinib basert på PROUD-PV/CONTINUATION-PV og RESPONSE studiene. SMC har konkludert at den kliniske og økonomiske analysen levert av AOP ikke er tilstrekkelig robust til å kunne aksepteres. Svakheter ved innsendt analyse som løftes av SMC er blant annet: om de kliniske effektdataene av JAK2 er adekvat for modellen; om det er hensiktsmessig å bruke JAK2 som en parameter for å måle respons; og modelleringen sammenlignet med tidligere vurdering av ruksolitinib (SMC2213).

3 Kostnader

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes ropeg-IFN- α med peg-IFN- α (førstelinjebehandling hos yngre pasienter [<60 - 65 år]) (gruppe 1) og med ruksolitinib (andrelinjebehandling hos eldre pasienter [>60 - 65 år]) (gruppe 2).

Dokumentasjonen levert av AOP som grunnlag for vurderingen av effekt er ikke tilstrekkelig for å etablere relativ effekt (se kapittel 2.1.3 og 2.1.4). Legemiddelverket har derfor valgt å presentere kostnadene forbundet med en eventuell innføring av ropeg-IFN- α ved en forenklet sammenligning av legemiddelkostnadene. Effektparametere, doseintensitet eller behandlingstid fra de kliniske studiene og andre kilder er derfor ikke tatt hensyn til i analysen. Beregningene presentert under tar derfor kun hensyn til de totale legemiddelkostnadene (maksimal AUP, ekskludert mva.) for behandling med ropeg-IFN- α , peg-IFN- α og ruksolitinib for det første behandlingsåret. De totale legemiddelkostnadene er beregnet for hver uke for det første behandlingsåret (de første 52 ukene) og deretter summert.

Øvrige kostnader forbundet med f.eks. administrasjon er ikke inkludert i analysen, ettersom ropeg-IFN- α og peg-IFN- α administreres subkutan og kan administreres av pasienten selv. Det vil derfor ikke medføre forskjell i kostnader mellom pasienter som behandles med ropeg-IFN- α og peg-IFN- α . Dette gjelder også for administrasjon av ruksolitinib, som gis peroralt i tablettform.

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil også oppfølging/monitorering av pasienter som behandles med ropeg-IFN- α , peg-IFN- α og ruksolitinib være noenlunde likt. Legemiddelverket har derfor valgt å heller ikke inkludere kostnader forbundet med oppfølging/monitorering i sin analyse, ettersom dette trolig ikke vil ha stor betydning i sammenligningen.

Antall doser som er lagt til grunn i beregningene er estimert basert på doseringen beskrevet i de nasjonale behandlingsretningslinjene og/eller godkjent preparatomtale, og antagelsen om at pasienten er på behandling i et helt år. I Legemiddelverkets kostnadsanalyse følges doseeskaleringen opp til maksimumsdosen beskrevet i behandlingsretningslinjene/preparatomtalen, og denne maksimumsdosen opprettholdes for den resterende behandlingsperioden på opptil ett år (52 uker). I klinisk praksis vil doseeskalering skje til hematologiske parametere er stabilisert. Dette vil si at legemiddelkostnadene trolig vil være lavere for enkelte pasienter i klinisk praksis enn det som er lagt til grunn i Legemiddelverkets analyse. Dette gjelder for samtlige legemidler/behandlinger. Videre vil legemiddelkostnadene trolig variere i påfølgende år grunnet doseeskalering i det første behandlingsåret, med påfølgende stabilisering av dosen (pga. stabilisering av hematologiske parametere). I tillegg tar analysen hensyn til deling av penner slik det er beskrevet i preparatomtalen for Besremi.

Dette betyr at Legemiddelverkets beregninger viser de maksimale legemiddelkostnadene som kan påløpe i det første behandlingsåret (52 uker), og kostnadene kan være noe overestimert sett i forhold til det som kan forventes i klinisk praksis.

Se Tabell 17 for antagelsene som er lagt til grunn i beregningene for de enkelte legemidlene.

Tabell 17: Dosering lagt til grunn i beregningene av legemiddelkostnader

Preparat	Dosering	Deling av hetteglass
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	Startdose på 100 µg. Doseeskalering på 50 µg annenhver uke til 500 µg. Deretter 500 µg annen hver uke.	Besremi 250 µg ferdigfylt penn kan brukes til å injisere doser på 50, 100, 150, 200 og 250 µg. Den samme pennen kan brukes opptil to ganger til doser opptil 100 µg. Pennen skal ikke brukes senere enn 30 dager etter anbrudd. Deling av penn er tatt i betraktning i Legemiddelverkets analyse.
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	Startdose 45 µg én gang per uke, ukentlig doseeskalering, til 90 µg neste uke før doseøkning til 135 µg/uke og 180 µg/uke.	Pegasys 135 og 180 µg ferdigfylt sprøyte kan kun brukes én gang. I Legemiddelverkets analyse beregnes derfor en hel sprøyte for hver administrering selv om ikke hele innholdet i sprøyten brukes opp.
Jakavi (ruksolitinib)	Startdose 10 mg gitt to ganger daglig. Daglig doseeskalering på 5 mg to ganger daglig til maksimal dose på 25 mg to ganger daglig. Startdosen økes ikke i løpet av de første fire ukene. Dosen økes deretter med 2-ukers intervaller.	Ikke relevant.

Tabell 18 presenterer legemiddelkostnadene (maksimal AUP ekskludert mva.) som er lagt til grunn i Legemiddelverkets analyse. Som beskrevet over, er beregningene forenklete.

Tabell 18: Legemiddelkostnader (maksimal AUP ekskludert mva.)

	Varenummer	Styrke	Pakning	Maksimal AUP ekskludert mva. (NOK) per pakning	Maksimal AUP ekskludert mva. (NOK) per enhet
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	495597	250 µg/0,5 ml	Ferdigfylt penn 0,5 ml Kanyle 2 stk	24 497,20	12 248,60
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	008767	135 µg	Ferdigfylt sprøyte 4x0,5 ml	6 004,80	1 501,20
	008782	180 µg	Ferdigfylt sprøyte 4x0,5 ml	6 957,92	1 739,48
Jakavi (ruksolitinib)	488468	5 mg	Blisterpakning 56 stk	17 232,56	307,72
	106390	10 mg	Blisterpakning 56 stk	33 863,68	604,71
	553720	15 mg	Blisterpakning 56 stk	34 081,12	608,59
	461113	20 mg	Blisterpakning 56 stk	34 081,12	608,59

Resultatene fra Legemiddelverkets analyse er presentert i Tabell 19.

Tabell 19 Totale legemiddelkostnader per pasient, første behandlingsår (maksimal AUP ekskl. mva.)

Totale legemiddelkostnader per pasient for behandling det første året (maks AUP ekskl. mva.)	
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	1 151 368,40 NOK
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	89 738,12 NOK
Jakavi (ruksolitinib)	632 395,28 NOK

Beregningene i Tabell 19 viser at årskostnaden for Besremi (ropeg-IFN- α), dersom forutsetningene beskrevet tidligere legges til grunn, ligger i området rundt 1,15 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.). Dette er nesten det dobbelte av årskostnaden for Jakavi (ruksolitinib), og nesten 13 ganger så mye som behandling med Pegasys (peg-IFN- α). Et eller flere av legemidlene i analysen har også forhandlede priser (LIS-AUP), som gjør at årskostnaden blir lavere enn beregnet av Legemiddelverket.

En sammenstilling av konfidensielle priser for de aktuelle legemidlene vil framkomme i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

4 Oppsummering og vurdering

Ropeginterferon alfa-2b (ropeg-IFN- α) har markedsføringstillatelse i Norge og Europa for indikasjonen «*monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali*».

Nytte:

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er hovedsakelig basert på de to pivotale, kliniske studiene PROUD-PV og CONTINUATION-PV. I PROUD-PV-studien ble ropeg-IFN- α sammenliknet med hydroksyurea (HU), og i CONTINUATION-PV-studien, som er oppfølgingsstudien til PROUD-PV-studien, ble ropeg-IFN- α sammenliknet med beste tilgjengelige behandling (BAT).

PROUD-PV-studien viste at 21 % i ropeg-IFN- α -armen versus 28 % i HU-armen oppnådde det primære kompositteendepunktet bestående av komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse ved 12 måneder. Non-inferioritet ble ikke vist for det primære effektendepunktet ($p=0,23$). Et av de sekundære effektendepunktene var komplett hematologisk respons ved 12 måneder, men uavhengig av miltstørrelse, og 43 % i ropeg-IFN- α -armen versus 46 % i HU-armen ($p=0,63$) oppnådde dette effektendepunktet.

For det sammensatte ko-primære effektendepunktet i CONTINUATION-PV, komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde, økte andel pasienter med respons i ropeg-IFN- α -armen gradvis fram til 36 måneder, i motsetning til HU-armen hvor andel pasienter med respons var høyest ved 12 måneder og deretter ble redusert. Resultatene fra CONTINUATION-PV kan peke i retning av at oppfølgingstiden, og følgelig påvirkning på resultatene for primæreendepunktet i PROUD-PV, kan ha vært for kort til å vise effekt for denne pasientgruppen.

De to studiene PROUD-PV og CONTINUATION-PV kan i seg selv ikke benyttes til å anslå relativ effekt av ropeg-IFN- α sammenliknet med relevante komparatorer i henhold til norsk klinisk praksis, som for denne metodevurderingen er peg-IFN- α (Pegasys) (**gruppe 1**; førstelinjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år) og ruksolitinib (Jakavi) (**gruppe 2**; andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år). For begge disse komparatorer blir den relative effekten forsøkt belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC).

Ressursbruk:

Basert på maksimal AUP uten mva., anbefalt dosering og forutsetningene som er presentert i Kapittel 3, koster behandling med ropeg-IFN- α (Besremi) omtrent 1,15 millioner NOK det første behandlingsåret. Kostnad for første behandlingsår med peg-IFN- α (Pegasys) og ruksolitinib (Jakavi) er henholdsvis omtrent 90 000 NOK (maksimal AUP uten mva.) og 630 000 NOK (maksimal AUP uten mva.). Et eller flere av legemidlene i analysen har også forhandlede priser (LIS-AUP), som gjør at årskostnaden blir lavere enn beregnet av Legemiddelverket. Legemiddelkostnadene vil kunne være lavere ved tidligere stabilisering av dosen (pga. stabilisering av hematologiske parametere) enn det som ligger til grunn for beregningene. Legemiddelverket har ikke estimert inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) eller foretatt en kostnadsminimeringsanalyse i denne saken.

Alvorlighet:

Legemiddelverket har ikke godtatt de innsendte ITCene, og følgelig heller ikke den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Det har derfor ikke vært grunnlag for å utføre tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

PV er en malign beinmargssykdom, men prognosen er god selv om gjennomsnittlig overlevelse er noe redusert i forhold til normalbefolkningen. De fleste yngre pasientene lever i mer enn 15 år etter at diagnosen blir stilt, og mange som får sykdommen lever med den til de dør av andre årsaker. Den mest fryktede komplikasjonen ved PV er akutt myelogen leukemi (AML), og når dette oppstår er den oftest motstandsdyktig for cellegiftbehandling og har dårlig prognose. Risikoen for slik transformasjon til AML estimeres til å være 2,3 % etter 10 år og 7,9 % etter 20 år. Alvorlighet og helsetap/prognosetap for denne tilstanden (PV) vil primært være sterkt knyttet til håndteringen av symptomer og komplikasjoner av sykdommen gjennom pasientens livsløp.

Usikkerhet:

Det er flere svakheter og problemer knyttet til de benyttede ITCene, som er oppsummert i kapittel 2.1.3 og 2.1.4. Oppsummert er det for mye usikkerhet i metodikken til å konkludere med at ropeg-IFN- α og peg-IFN- α er tilstrekkelig like til at en kostnadsminimeringsanalyse vil være gyldig. Videre vurderer Legemiddelverket at den innsendte ITCen ikke kan brukes til å støtte den helseøkonomiske analysen (CUA) av ropeg-IFN- α versus ruksolitinib. Følgelig vurderer Legemiddelverket at på dette grunnlaget kan relativ effekt av ropeg-IFN- α mot henholdsvis peg-IFN- α og ruksolitinib ikke etableres. Legemiddelverket har derfor ikke godtatt de helseøkonomiske analysene innlevert av AOP; en kostnadsminimeringsanalyse av ropeg-IFN- α og peg-IFN- α (**gruppe 1**), og en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av ropeg-IFN- α versus ruksolitinib (**gruppe 2**). Modell og inputdata kan derfor ikke refereres til i framtidige utredninger som valid fram til dette eventuelt er gjort. Legemiddelverket har derfor ikke kvantifisert inkrementell kostnads-effektivitet (IKER), når behandlingen sammenliknes med peg-IFN- α (**gruppe 1**) eller ruksolitinib (**gruppe 2**), hos pasienter med PV uten symptomatisk splenomegali.

Statens legemiddelverk, 20-03-2023

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Hana Mikami Salynga
Ania Urbaniak
Saksutredere

Referanser

1. NyeMetoder. Ruxolitinib (Jakavi) - Indikasjon II: Behandling av polycytemia vera (PV) [updated 27.05.2019. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ruxolitinib-jakavi-indikasjon-ii>.
2. NyeMetoder. Ruxolitinib (Jakavi): Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose [updated 21.09.2020. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ruxolitinib-jakavi>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer - Nasjonal faglig retningslinje (IS-3024). 2021.
4. Iurlo A, Cattaneo D, Gianelli U. Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1839.
5. Galteland E. Polycytemia vera (PV) Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) [updated 10.03.2022. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/polycytemia-vera>.
6. Quist-Paulsen P. Polycytemia vera i Store norske leksikon snl.no: Store norske leksikon; [updated 12.11.2021. Available from: https://snl.no/polycytemia_vera.
7. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, Ghanima W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *European Journal of Haematology*. 2016;98(1):85-93.
8. Statistisk sentralbyrå. Fakta om befolkningen - hvor mange bor det i Norge? [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/faktaside/befolkningen>.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Besremi (ropeginterferon alfa-2b) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_no.pdf.
10. Ahlstrand E, Andersen CL, Andreasson B, Birgegård G, Ghanima W, Hultcrantz M, et al. Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis <https://www.nmpn.org/>: Nordic MPN Study Group; 2017 [Available from: <https://nmpn.org/index.php/guidelines/17-nmpn-care-program-2017/file>.
11. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Pagasys (peginterferon alfa-2a) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_no.pdf.
13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Jakavi (ruxolitinib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_no.pdf.
14. European Medicines Agency. Assessment report - Besremi (ropeginterferon alfa-2b). 2018 13.12.2018. Contract No.: Procedure No. EMEA/H/C/004128/0000.

15. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020;7(3):e196-e208.
16. Kiladjian J-J, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. *Leukemia.* 2022;36(5):1408-11.
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
18. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood.* 2022;139(19):2931-41.
19. Knudsen TA, Hansen DL, Ocias LF, Bjerrum OW, Brabrand M, El Fassi D, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Recombinant Interferon Alpha-2 Vs. Hydroxyurea in Polycythemia Vera: Preliminary Results from the Three-Year Analysis of the Daliah Trial - a Randomized Controlled Phase III Clinical Trial. *Blood.* 2018;132:580.
20. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.2.0. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. 2017.
21. MPD-RC 112 Protocol. 2015.
22. ClinicalTrials.gov. Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a Versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) [updated 30.04.2019. Available from: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/56/NCT01259856/Prot_SAP_000.pdf.
23. FDA. Besremi review. 2021.
24. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica.* 2007;92(1).
25. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Dellacasa CM, et al. JAK2V617F allele burden and thrombosis: A direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Experimental Hematology.* 2009;37(9):1016-21.
26. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015;372(5):426-35.
27. Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, Griesshammer M, Burn TC, Naim A, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1113-20.
28. Statens legemiddelverk. Mal for innsending av dokumentasjon for hurtig metodevurdering av legemidler [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/mal-for-innsending-av-dokumentasjon-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>.
29. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematology.* 2020;7(3): e196-208.

30. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andréasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol.* 2011;86(2):148-55.
31. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):88-99.
32. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value Health.* 2014 17(2):157-73.
33. British Society for Haematology. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. 2018 [Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.15648>].
34. Medicinrådet. Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende ropeginterferon-alfa-2b til behandling af polycytæmia vera (Vers. 1.0). 31.08.2022. Contract No.: 150071.
35. Scottish Medicines Consortium (SMC). Ropeginterferon alfa-2b 250 micrograms/0.5 mL solution for injection in pre-filled pen (Besremi®). 08.04.2022. Contract No.: SMC2421.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

AOP Health comments to NoMA report ID2017_097: Ropeginterferon alfa-2b (BESREMi®) – Treatment of polycythemia vera without symptomatic splenomegaly.

AOP Health would like to thank NoMA for the communication during the evaluation and for allowing us to provide input to the report. The comments, input and reflections from NoMA in the report are well informed and reasoned.

PV is a chronic blood cancer that frequently leads to thrombosis and may transform into MF or AML. Consequently, high-risk patients, and in particular those that have developed resistance to HU, have an increased risk of mortality.¹⁾ It is thus crucial for these patients to have access to adequate treatment options. Younger, newly diagnosed patients eligible for cytoreductive therapies are also in need of additional and licensed therapeutical options. Previously approved treatment options for PV are efficacious but patients tend to develop resistance or intolerance. Additionally, due to their side-effect profile, these treatments are neither sufficient for all patients nor for long-term treatment of the disease.

BESREMi has been specifically developed and approved for PV in order to meet the need of a well-tolerated and long-term efficacious therapy. In contrast to previously approved treatments, interferons, such as BESREMi, act directly at the (JAK2-) mutated stem cell, and thus at the root of the disease.²⁾ Furthermore, BESREMi address and unmet need being the only licensed interferon in PV and has been shown to induce complete hematologic and high clinical response rates with good tolerability, as well as high molecular response rates. BESREMi is administered with a dose adjustable pen, suitable for home administration, and is dosed twice monthly and may be given once monthly in long term treatment.

AOP Health would like to acknowledge NoMA for dividing the PV population to be evaluated in two groups according to age to reflect clinical practice. AOP further agree that the comparators selected are the most relevant to reflect clinical practice even though none of the comparators in question have previously been methodologically assessed by NoMA for treatment of PV. However, the documentation vs the chosen comparators is a challenge due to the lack of available head-to-head studies vs Ruxolitinib and off-label treatment Peginterferon alfa-2a. As noted in communication with NoMA prior to submitting the updated documentation, the models developed for the HTA of BESREMi in Norway do have limitations. And as noted in the documentation package from AOP Health the use of indirect comparison does have a great deal of uncertainty, but is believed to be the best option and effort to fulfil the expectations from NoMA.

Since the generated HEA models are not accepted by NoMA a simplified cost calculation has been done. As suggested by NoMA, the yearly cost of BESREMi using maximum dosage from SmPC is overestimating the Besremi consumption compared to clinical use and from the clinical study program. This notion is corroborated by real-world-data, where dosing is significantly lower than maximal dosing per SmPC (see below). Further, due to the possibility to prolong the application interval to 4 weeks, dosing is considerably reduced in long-term treatment.

Considering budget impact, it is also important to underline input from medical experts that NoMA contacted; For younger population BESREMi will not replace Peginterferon alfa-2a treatment in ongoing patients but be first line for new patients <60-65 years. Further, HU will still be first line for patients >60-65 years and BESREMi will serve as an alternative 2.line option in this patient group. NoMA also writes that medical experts report that the effect of Peginterferon alfa-2a increases with increasing dose in most patients, but lack of tolerance limits the dose. This problem might be less prominent with BESREMi. According to Gisslinger et. al 2020 BESREMi was efficacious and well tolerated even in the elderly cohort, in contrast to previous observations with other pegylated IFNs. This article further points out that the divergent observations on efficacy and safety between early generation pegylated IFNs and BESREMi are potentially linked to optimized protein-engineering, reducing non-specific pegylation and thus improving the pharmacological properties and tolerability of BESREMi.³⁾ Additionally, NoMA notes that the expert panel in Denmark noted that BESREMi possibly causes fewer and milder side effects than treatment with off-label peg-IFN α . Hence is it crucial for PV patients with unmet need to have access to BESREMi, but on the same time the budget impact of introducing BESREMi will be limited.

Since the marketing authorization of BESREMi, real-world evidence has accumulated corroborating its efficacy in PV as demonstrated in clinical studies and highlighting its good tolerability.⁴⁻⁹ Dosing of BESREMi in routine clinical practice is individualized and in some cases doses of 50-150µg/2 weeks – markedly lower the median dose applied in clinical trials - were found to be efficacious.⁷⁻¹⁰ A number of authors report successful switching to BESREMi in PV patients who were intolerant/resistant to prior interferon alfa-2a and other cytoreductive therapies, resulting in hematologic responses and improved tolerability.⁴⁻⁸

To sum up, PV is a rare disease with limited treatment options. BESREMi is the latest approved treatment for PV, and the only available interferon specially developed for long term treatment of PV. BESREMi offers an opportunity for those PV patients that have an unmet medical need with the currently available treatment options in Norway.

AOP Health do hope that Decision Forum will be able to find a solution for the approval of BESREMi in Norway to address the unmet need of patients living with PV.

1. Demuyneck T, Verhoef G, Delforge M, Vandenberghe P, Devos T. Polycythemia vera and hydroxyurea resistance/intolerance: a monocentric retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2019;98(6):1421-6.
2. Spivak JL. Polycythaemia vera, ruxolitinib, and hydroxyurea: where do we go now? *Lancet Haematol.* 2020;7(3):e184-e5.
3. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, Rossiev V, Dulicek P, Illes A, Pylypenko H, Sivcheva L, Mayer J, Yablokova V, Krejcy K, Hasselbalch HC, Kralovics R, Kiladjian JJ. Ropeginterferon Alfa-2b: Efficacy and Safety in Different Age Groups. *Hemasphere.* 2020 Oct 20;4(6):e485. doi: 10.1097/HS9.000000000000485. PMID: 33134869; PMCID: PMC7587416.
4. Huang CE, Wu YY, Hsu CC, Chen YJ, Tsou HY, Li CP, Lai YH, Lu CH, Chen PT, Chen CC. Real-world experience with Ropeginterferon-alpha 2b (Besremi) in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *J Formos Med Assoc.* 2021 Feb;120(2):863-873. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32873465.
5. How C-J, Hobbs GS; Real-World Experience of Ropeginterferon in Myeloproliferative Neoplasm Patients. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 12284–12285.
6. Berkowitz C, Chen S, Reeves B; Ropeginterferon Alfa-2b-Njft for Treatment Myeloproliferative Neoplasms: A Single Institution Experience. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 12254–12255.
7. Okikiolu J, Woodley C, Cadman-Davies L, O'Sullivan J, Radia D, Garcia NC, Harrington P, Kordasti S, Asirvatham S, Sriskandarajah P, Saunders J, Saha C, Sanchez I, deLavallade H, McLornan DP, Harrison CN. Real world experience with ropeginterferon alpha-2b (Besremi) in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera following exposure to pegylated interferon alfa-2a (Pegasys). *Leuk Res Rep.* 2022 Dec 16;19:100360.
8. Buxhofer-Ausch V, Schafhausen P, Sliwa T. Polycythaemia Vera: Switching Therapy to Ropeginterferon alfa-2b. *Magazine of European Medical Oncology.* 3/2022.
9. Podstavková N, Weinbergerová B, Procházková J, Bohúnová M, Marečková A, Kotašková J, Ježíšková I, Doubek M, Mayer J. Current experience with ropeginterferon Alfa-2b in Ph negative myeloproliferative neoplasm at the Department of Internal Medicine – Haematology and Oncology in Brno. (Article in Czech, abstract in English) *Transfuzie Hematol Dnes* 2022; 28(4): 1– 6
10. Gisslinger H. Treatment of polycythaemia vera with ropeginterferon alfa-2b in clinical practice. *Magazine of European Medical Oncology.* 3/2022.