

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende ropeginterferon-alfa-2b til behandling af polycytæmia vera



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	21. december 2021
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	130941
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	4
2.1	Polycytæmia vera.....	4
2.2	Ropeginterferon-alfa-2b	5
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Effektmål.....	8
3.3.1	Kritiske effektmål.....	9
3.3.2	Vigtige effektmål.....	11
4.	Litteratursøgning	11
5.	Den endelige ansøgning.....	13
6.	Evidensens kvalitet	16
7.	Andre overvejelser	16
8.	Relation til behandlingsvejledning	16
9.	Referencer.....	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
11.	Versionslog.....	20
12.	Bilag	21
	Bilag 1: Søgestrengene	21

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. december 2021



1. Begreber og forkortelser

AML	Akut myeloid leukæmi
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK2	Janus kinase-2
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MPN-SAF	<i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PV	Polycytæmia vera
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
VAS	Visuel analog skala



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra AOP Pharma, som ønsker, at Medicinrådet vurderer ropeginterferon-alfa-2b (Besremi) til polycytæmia vera. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 16. december 2020. Ansøger fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) i november 2018 og markedsføringstilladelse af Europakommissionen i februar 2019.

2.1 Polycytæmia vera

Polycytæmia vera (PV) er en kronisk myeloproliferativ sygdom, hvor der sker en overproduktion af hovedsageligt røde blodlegemer (erythrocytter), men eventuelt også hvide blodlegemer (leukocytter) og blodplader (trombocytter). Stort set alle patienter med PV har en underliggende mutation i enzymet, Janus kinase-2 (JAK2), hvoraf langt størstedelen har en specifik mutation, JAK2 V617F [1,2]. JAK2-mutationen medfører en øget signalering fra receptorer, der kontrollerer dannelsen af røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader, og mutationen anses for at være den overordnede driver for udviklingen af PV [3].

I Danmark diagnosticeres ca. 170 patienter årligt med PV. Ca. halvdelen diagnosticeres i 64-79-års alderen, men en fjerdedel er yngre og en fjerdedel er ældre [4]. 5-års overlevelsen i Danmark er ca. 80 % [4], og den samlede medianoverlevelse er opgjort til omkring 19 år [5]. PV betragtes dermed som en kronisk sygdom, dog med en vis overdødelighed [5]. Sygdommen opdages oftest under udredning af andre symptomer, herunder cirkulationsproblemer eller blodpropper, som kan forekomme i alle dele af kredsløbet, men hos en del patienter opdages sygdommen pga. blodprøveresultater taget i anden sammenhæng.

PV indledes med en stabil fase af mange års varighed. I den stabile fase har patienterne en betydelig højere risiko for tromboemboliske hændelser med dertilhørende komorbiditet, sammenlignet med raske jævnaldrende, men patienterne kan også have en blødningstendens. Samlet set udvikler ca. 25 % tromboemboliske hændelser i sygdomsforløbet, men almindelige risikofaktorer for blodpropper har stor betydning for den enkelte patients samlede risiko [2]. Udviklingen af tromboemboliske- og andre kardiovaskulære hændelser er sandsynligvis en væsentlig faktor for overdødeligheden ved PV [5]. Patienternes sygdomssymptomer varierer meget i den stabile fase. De fleste patienter har ingen symptomer på diagnosetidspunktet, mens nogle oplever sygdomsrelateret hovedpine, svimmelhed, synsforstyrrelse, træthed, hudkløe, føleforstyrrelse i hænder eller fødder, hurtig mathed eller komplikationer i form af blodprop eller blødning. De symptomer vil fortsætte med at påvirke patientens livskvalitet afhængig af behandlingsrespons.



Efter den stabile fase kan nogle patienter udvikle myelofibrose (6-10 %), som er en bindevævsdannelse i knoglemarven med fortrængning af blodproduktionen, eller akut myeloid leukæmi (AML) (3-5 %). Disse er alvorlige sygdomme med høj dødelighed og kan bidrage til en generel forringet overlevelse for patienter med PV [5,6].

2.2 Ropeginterferon-alfa-2b

Ropeginterferon-alfa-2b markedsføres under handelsnavnet Besremi® og har indikation som monoterapi til behandling af PV uden symptomatisk splenomegali (forstørret milt) hos voksne patienter. Lægemidlet fik markedsføringstilladelse i EMA i februar 2019. Fagudvalget vurderer, at symptomatisk splenomegali forekommer meget sjældent i patienter med PV, og at der ikke findes et klinisk ræsonnement for denne opdeling af patienter. Derfor fører dette kriterium i praksis ikke til en indskrænkning af den mulige patientpopulation.

Ropeginterferon-alfa-2b er et pegyleret interferon. Behandling med lægemidlet medfører både sænkede blodværdier og en reduktion af patientens JAK2V617F-mutationsbyrde (det molekylære mål for sygdomsmængden) [7,8]. Den bagvedliggende virkningsmekanisme er ikke fuldt klarlagt. Ved lægemidlets binding til cellemembranen initierer interferon en kompleks intracellulær kaskade, der bl.a. hæmmer cellevækst og differentiering og øger immunrespons. Virkningen synes altså at kunne tilskrives dels en effekt på celledeling, og dels en mulig effekt på kroppens immunrespons over for de sygdomsramte celler [9].

Ropeginterferon-alfa-2b er formuleret som en injektionsvæske (opløsning) i penne og administreres subkutant hver anden uge.

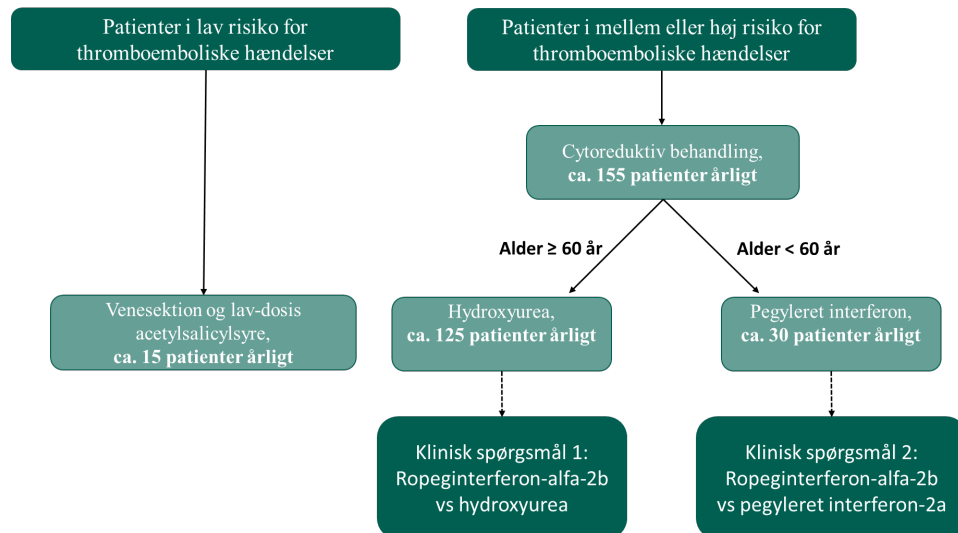
Startdosis er 100 µg og øges gradvist hver anden uge med 50 µg indtil stabilisering af hæmatologiske parametre (hæmatokrit < 45 %, blodplader < 400·10⁹/L og hvide blodlegemer < 10·10⁹/L). Doseringsintervallet kan forøges til hver 4. uge. Den maksimale enkeltdosis er 500 µg administreret hver 2. uge.

2.3 Nuværende behandling

Behandlingen af PV foregår typisk ambulant på hæmatologiske afdelinger. Behandlingen i den stabile fase er afhængig af risikofaktorer (alder, tidligere tromboemboliske hændelser, blodpladetal, andre risikofaktorer for tromboser og antallet af hvide blodlegemer) [10]. Generelt fokuserer den på at reducere risikoen for at udvikle tromboemboliske hændelser ved at sænke hæmatokritværdien (volumenfraktionen af røde blodlegemer) til 45 % eller derunder [11]. For patienter i lavrisikogruppen (patienter uden nogen af de ovennævnte risikofaktorer) kan dette ofte håndteres ved venesektioner (blodtapninger) samt lav-dosis acetylsalicylsyre (se Figur 1 nedenfor) [10]. Fagudvalget vurderer, at dette gælder knap 10 % af patienterne.



Såkaldt cytoreduktiv behandling med lægemidler, der kan normalisere eller nærmormalisere blodværdierne, tilbydes i dag flere patienter end tidligere (omkring 90 % af patienterne), dels for at sænke de forhøjede blodværdier, og dels med henblik på at reducere behovet for venesektion. Cytoreduktiv behandling foregår normalt enten med lægemidlerne hydroxyurea eller pegyleret interferon-alfa-2a [11]. Lægemidlerne har forskellig virkningsmekanisme, administrationsform og bivirkningsprofil. Som hovedregel er standardbehandlingen pegyleret interferon, hvis patienten er under 60 år (knap 20 % af patienterne), mens hydroxyurea kan anvendes, hvis patienten er over 60 år (omkring 70-75 % af patienterne) (se Figur 1 nedenfor for behandlingsalgoritme og forventede patientantal) [10]. Opdelingen efter alder skyldes, at hydroxyurea er mistænkt for at kunne øge risikoen for sekundære neoplasier, og derfor ønsker man som udgangspunkt ikke at behandle yngre patienter med dette, Pegyleret interferon-alfa-2a er ikke indiceret af EMA til behandling af PV, men anvendes som standard i klinisk praksis både i Danmark og internationalt [2,10,11].



Figur 1: Oversigt over behandlingsalgoritmen for patienter med polycythaemia vera og de deraf afledte kliniske spørgsmål.

Ved cytoreduktiv behandling kan der opnås en normalisering af blodværdierne (hæmatologisk remission/komplet hæmatologisk respons). Dette kan dog ikke sidestilles med helbredelse, idet den underliggende JAK2-mutation, og derved sygdomsdriver, er uforandret. Behandling med pegylerede interferoner kan dog reducere antallet af celler, der bærer forandringen [12–14]. Det er uvist, hvad dette betyder for langtidsoverlevelse og livskvaliteten [2], men studier, der vil kunne dokumentere en eventuel effekt på overlevelsen, vil kræve meget lang observationstid og byde på udfordringer med hensyn til at holde populationerne separerede.



3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Medicinerådet har stillet to kliniske spørgsmål, hvor ropeginterferon-alfa-2b sammenlignes med hhv. hydroxyurea og pegyleret interferon-alfa-2a.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har ropeginterferon-alfa-2b sammenlignet med hydroxyurea for patienter over 60 år med polycytæmia vera?

Population

Patienter over 60 år med polycytæmia vera.

Intervention

Rpeginterferon-alfa-2b, som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Hydroxyurea i kapsler på 500 mg. 10-30 mg/kg dagligt.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har ropeginterferon-alfa-2b sammenlignet med pegyleret interferon-alfa-2a for voksne patienter under 60 år med polycytæmia vera?

Population

Voksne patienter under 60 år med polycytæmia vera uden symptomatisk splenomegali.

Intervention

Rpeginterferon-alfa-2b, som beskrevet i afsnit 2.2.

Komparator

Pegyleret interferon-alfa-2a som subkutan injektion. Startdosis er 45 µg per uge, hvorefter dosis øges gradvist til maksimalt 180 µg per uge. Øgning af dosis sker månedligt med 45 µg per gang, hvis der ikke er opnået hæmatologisk respons.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.



3.3 Effektmål

Det optimale overordnede effektmål til at vurdere behandlingen havde været samlet overlevelse. PV betragtes som en kronisk tilstand med generel lang overlevelse, og derved er det ikke realistisk at kunne måle en behandlingseffekt på overlevelsen uden at have en meget stor patientgruppe med meget lang opfølgningstid (> 10 år).

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi for begge kliniske spørgsmål bedst bliver understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Tromboemboliske hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienterne, der oplever minimum en tromboembolisk hændelse	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af hændelserne	-
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, samt andelen, der oplever minimum én bivirkning af grad 3-4	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	-



Effekt mål*	Vigtighed	Effekt målgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	MPN-SAF: Gennemsnitlig ændring fra baseline i <i>total symptom score</i> samt en kvalitativ gennemgang af domænescorer EQ-5D: Gennemsnitlig ændring fra baseline.	Ved MPN-SAF: 10 point på <i>Total symptom score</i> Ved EQ-5D: 0,1 point eller 10 point på EQ-5D VAS
Komplet hæmatologisk respons	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der oplever komplet hæmatologisk respons	15 %-point

*For alle effekt mål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effekt målgruppe refererer til de væsentligheds kriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.3.1 Kritiske effekt mål

Tromboemboliske hændelser

Tromboemboliske hændelser er en væsentlig årsag til øget sygdomsbyrde og overdødelighed for patienter med PV. Derfor betragter fagudvalget det som kritisk at mindske antallet af tromboemboliske hændelser. Samlet set forekommer tromboemboliske hændelser dog relativt sjældent. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne oplever en tromboembolisk hændelse i løbet af deres sygdomsforløb, heraf dog en del inden diagnosen stilles. Da sygdomsforløbene ofte er langstrakte, er det begrænset, hvor mange hændelser, der vil kunne observeres i løbet af et randomiseret klinisk studie med 3-5 års opfølgningstid. Derfor vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 %-point observeret i et randomiseret klinisk studie vil være klinisk relevant. Den mindste klinisk relevante forskel skal ses i det lys, at tromboemboliske hændelser dækker over både alvorlige hændelser, der kan medføre svær morbiditet eller død (eksempelvis lungeemboli og slagtilfælde), og milde hændelser (eksempelvis tromboflebit). Den kvantitative opgørelse kan derved give et indblik i patienternes samlede tromboembolietendens, men inklusionen af milde tromboemboliske hændelser medfører samtidig, at den mindste klinisk relevante forskel skal sættes højere for at repræsentere en værdi for patienterne.

Den forskellige alvorlighed af tromboemboliske hændelser betyder også, at en samlet kvantitativ vurdering alene ikke nødvendigvis er retvisende. Derfor ønsker fagudvalget en opgørelse over hvilke tromboemboliske hændelser, patienterne har oplevet, således



at fagudvalget kan udføre en kvalitativ vurdering af disse. Vurderingen af effektmålet vil bero på en samlet vurdering af den kvalitative og kvantitative gennemgang.

Livskvalitet

Ændring i livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som kan afveje, hvordan lægemidlernes fordele og ulemper samlet set påvirker patienten. En populationsundersøgelse i Danmark, der inkluderede 910 patienter med PV, viste en svagt nedsat overordnet livskvalitet i patienter med PV sammenlignet med den almene befolkning [15]. Derfor vurderer fagudvalget, at en behandling, der minimerer patienternes symptomer, kan have potentialet til at forbedre deres overordnede livskvalitet. Modsat kan bivirkninger og gener ved en aktiv behandling i sig selv medføre et fald i patienternes livskvalitet. Da sygdommen betragtes som kronisk, og patienterne kan have meget lange behandlingsforløb, betragter fagudvalget livskvalitet som et kritisk effektmål.

Helbredsrelateret livskvalitet kan måles ved det sygdomsspecifikke redskab, *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form* (MPN-SAF), der er udviklet og valideret til myeloproliferative neoplasier, herunder PV [16]. MPN-SAF evaluerer en række karakteristiske symptomer ved PV og resulterer i scorer fra 0-10 for de enkelte symptomgrupper samt en samlet *total symptom score* fra 0-100. Fagudvalget foretrækker, at livskvaliteten opgøres vha. dette effektmål, og betragter en ændring i *total symptom score på 10 point* som den mindste klinisk relevant forskel. Desuden ønsker fagudvalget data for de enkelte underlæggende symptomgrupper for at kunne udføre en kvalitativ gennemgang af profilerne.

Hvis ikke der er data tilgængeligt fra dette måleinstrument, vil fagudvalget vurdere data opsamlet ved et generisk spørgeskema, eksempelvis EQ-5D. Dette består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkeligt helbred) til 100 (bedst tænkeligt helbred) [17]. Fagudvalget betragter en ændring på 0,1 eller 10 point på EQ-5D VAS som klinisk relevant.

Uønskede hændelser og bivirkninger

Forekomst af uønskede hændelser (*treatment emergent adverse events*) og bivirkninger (*treatment related adverse events*) af grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet. På den baggrund vurderer fagudvalget, at uønskede hændelser og bivirkninger er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder:

- Andelen af patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse af grad 3 eller 4.
- Andelen af patienter, der oplever mindst én bivirkning af grad 3 eller 4.

Uønskede hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.03 [18]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point er klinisk relevant, da selv en lille øgning af bivirkningshyppigheden kan have stor betydning for patienterne i et langvarigt behandlingsforløb. Fagudvalget ønsker at se frekvensen af både uønskede hændelser og bivirkninger, da uønskede hændelser ikke er påvirket af en subjektiv vurdering, ift. om en given uønsket hændelse er relateret til selve lægemidlet.



Opdeling i bivirkninger og uønskede hændelser kan samtidig være relevant for at danne et billede af, hvilke hændelser som skyldes lægemidlet, og hvilke hændelser som skyldes sygdommen.

- Kvalitativ gennemgang af bivirkninger og uønskede hændelser.

Ansøger bedes indsende en opgørelse over frekvensen af alle uønskede hændelser og bivirkninger. Fagudvalget vil gennemgå alle uønskede hændelser og bivirkninger, der opstår ved behandling med ropeginterferon-alfa-2b overfor komparatorerne, med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet, samt i hvor høj grad uønskede hændelser og bivirkninger medfører behandlingsstop. Eftersom det ofte kan være vanskeligt at sammenligne kvantitative bivirkningsopgørelser på tværs af studier, vil fagudvalget lægge stor vægt på den kvalitative gennemgang i den samlede vurdering af effektmålet.

3.3.2 Vigtige effektmål

Komplet hæmatologisk respons

Komplet hæmatologisk respons anvendes ofte som det primære effektmål ved kliniske studier omhandlende PV [12–14,19], og det anses som et direkte behandlingsmål for alle behandlinger for PV [2,11]. Definitionen af komplet hæmatologisk respons kan variere mellem studier, men som oftest defineres det som sænkning af blodværdierne til hæmatokrit < 45 %, blodplader < $400 \cdot 10^9/L$, og hvide blodlegemer < $10 \cdot 10^9/L$, og nogle gange ledsages dette af fravær af forstørret milt og fravær af øget sygdomsbyrde. Fagudvalget betragter sænkningen af hæmatokritværdien som den vigtigste af disse parametre, da patienter med hæmatokrit > 45 % har en øget risiko for kardiovaskulære dødsfald [20]. Dette retfærdiggør også, at effektmålet i sig selv anses for vigtigt.

Frekvensen for komplet hæmatologisk respons varierer meget mellem studier. For behandling med pegyleret interferon-alfa-2a eller -2b rapporteres responsrater mellem 20 og 90 % [19], mens rater mellem 20 og 70 % er rapporteret ved behandling med hydroxyurea [12,21]. Dette illustrerer vanskeligheden i at sammenligne responsrater på tværs af studier.

Fagudvalget betragter en forskel på 15 %-point som klinisk relevant. Fagudvalget ønsker at vurdere effektmålet som sænkning af blodværdierne uden tilhørende udmåling af miltstørrelsen, da det vigtigste parameter er at sænke patientens hæmatokritværdi.

4. Litteratursøgning

Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG)



indgå i vurderingen. Medicinrådet kan også inddrage upublicerede og eventuelt fortrolige data – se [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#).

Vedr. klinisk spørgsmål 1:

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor ropeginterferon-alfa-2b er sammenlignet direkte med hydroxyurea. Studiet er rapporteret i følgende publikation:

- Gisslinger et al. 2020: 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 [22] (EudraCT, 2012-005259 og 2014-001357-17)

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er). Fagudvalget er bekendt med, at der præsenteres 5-års opfølgingsdata fra PROUD-PV – CONTINUATION-PV på *American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition* i december 2021, og ønsker at disse data medtages i ansøgningen. Fagudvalget bemærker derudover, at patienterne i PROUD-PV og CONTINUATION-PV ikke alle var over 60 år, hvorved patientpopulationen ikke fuldstændig svarer til den definerede population i klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget forventer dog ikke, at patienternes alder i studiet påvirker behandlingernes effekt forskelligt, så længe alderen er balanceret mellem studiearmene. Derfor ønsker fagudvalget at vurdere data fra hele studiepopulationen uagtet patienternes alder.

Vedr. klinisk spørgsmål 2:

Medicinrådet er ikke bekendt med studier, hvor ropeginterferon-alfa-2b er sammenlignet direkte med pegyleret interferon-alfa-2a. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i klinisk spørgsmål 2, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål. Ligesom ved klinisk spørgsmål 1 forventer fagudvalget dog ikke, at patientpopulationernes alder påvirker behandlingernes resultater, så længe alderen er balanceret mellem studiearmene. Derfor ønsker fagudvalget ikke, at alder under 60 år indgår som et inklusionskriterie for litteratursøgningen.

Fagudvalget vurderer, at effekten af pegyleret interferon-alfa-2a og -2b overordnet set er ligeværdig. Derfor ønsker fagudvalget, at ansøger skal søge efter litteratur for både pegyleret interferon-alfa-2a og -2b, selvom kun -2a er tilgængelig i dansk klinisk praksis.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.



Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.



- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).



- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.



6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Fagudvalget er beviste om, at det potentielt kan have en værdi at reducere JAK2-mutationsbyrden. Derfor ønsker fagudvalget at ansøger indsender data til at belyse dette både for interventionen og komparatorerne.

Nogle patienter vil opleve transformation til AML eller myelofibrose. Forekomsten er dog i begge tilfælde meget lav, og det vil kræve lang opfølgningstid og en stor studiepopulation at dokumentere forskelle i transformationsrisikoen. Derfor betragter fagudvalget ikke sygdomstransformation som et effektmål, men ønsker alligevel, at ansøger indsender data for dette for intervention og komparatorer, hvis der forefindes data. Fagudvalget ønsker at se data for dette, også selvom data stammer fra retrospektive kohortestudier.

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinerådet har publiceret en [Behandlingsvejledning vedrørende cytoreduktiv behandling af Essentiel Trombocytose og Polycytæmia Vera](#). Behandlingsvejledningen er imidlertid ikke godkendt af Medicinerådet, da den omhandler anvendelse af lægemidler uden for den godkendte indikation. Medicinerådet kunne på daværende tidspunkt ikke udfærdige en generel anbefaling om, at der til en bestemt patientgruppe skal anvendes et bestemt lægemiddel, som ikke er godkendt til den pågældende indikation, medmindre der ikke findes godkendte lægemidler. Behandlingsvejledningen har derfor ikke dannet grundlag for et udbud eller en lægemiddelrekommandation, og derfor vil fagudvalget ikke foretage en indplacering af ropegingerferon-alfa-2b i forbindelse med nuværende vurdering.



9. Referencer

1. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):680–92.
2. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;(August).
3. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):667–79.
4. Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Syg-domme. Dansk Database for Kroniske Myelo- proliferative Neoplasier, Årsrapport 2020. 2021.
5. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81.
6. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: An analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664–70.
7. Them NCC, Bagienski K, Berg T, Gisslinger B, Schalling M, Chen D, et al. Molecular responses and chromosomal aberrations in patients with polycythemia vera treated with peg-proline-interferon alpha-2b. *Am J Hematol*. 2015;90(4):288–94.
8. Verger E, Soret-Dulphy J, Maslah N, Roy L, Rey J, Ghrieb Z, et al. Ropeginterferon alpha-2b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells in vitro and in vivo. *Blood Cancer J*. 2018;8(10):4–9.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Besremi. 2019.
10. Nordic MPN Study Group. Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis. 2017.
11. Medicinrådet. Behandlingsvejledning vedrørende cytoreduktiv behandling af Essentiel Trombocytose og Polycytæmia Vera. 2017;1–41.
12. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen R lin. Interferon α -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res*. 2014;38(10):1177–83.
13. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065–72.
14. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5418–24.
15. Brochmann N, Flachs EM, Christensen AI, Bak M, Andersen CL, Juel K, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Philadelphia-Negative



Myeloproliferative Neoplasms: A Nationwide Population-Based Survey in Denmark. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):1–17.

16. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian J-J, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–103.
17. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208.
18. National Institute of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010.
19. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenzon D, Baer MR, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019;134(18):1498–509.
20. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22–33.
21. Knudsen TA, Skov V, Stevenson KE, Werner L, Duke W, Laureo C, et al. Genomic Profiling of a Randomized Trial of Interferon- α versus Hydroxyurea in MPN Reveals Mutation-Specific Responses. *Blood Advances*. 2021.
22. 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):e196–208.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

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

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	21. december 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 2

Søgestreg til PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgestreg	Kommentar
#1	Myeloproliferative Neoplasm*[ti] OR MPN[ti]	Population
#2	polycythemia rubra vera[tiab] OR polycythaemia rubra vera[tiab] OR polycythemia vera[tiab] OR polycythaemia vera[tiab] OR primary polycythemia[tiab] OR primary polycythaemia[tiab]	
#3	Polycythemia Vera[mh]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	ropeginterferon*[tiab] OR besremi*[tiab] OR peginterferon*[tiab] OR pegasys*[tiab]	Behandling
#6	peginterferon alfa-2a[nm] OR peginterferon alfa-2b[nm]	
#7	(Interferon-alpha[mh] OR Interferon alpha-2[mh]) AND Polyethylene Glycols[mh]	
#8	(PEG[tiab] OR pegylated[tiab] OR monopegylated[tiab] OR polyethylene glycol*[tiab]) AND (interferon*[tiab] OR IFN[tiab] OR rIFN[tiab] OR IFN α *[tiab] OR IFN α *[tiab] OR IFN α *[tiab])	
#9	(interferon*[tiab] OR IFN[tiab] OR rIFN[tiab]) AND (α [tiab] OR α 2a[tiab] OR α 2b[tiab] OR alfa*[tiab] OR alpha*[tiab])	
#10	IFN α *[tiab] OR IFN α *[tiab] OR IFN α *[tiab]	
#11	Interferon-alpha[majr] OR Interferon alpha-2[mh]	
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	
#13	#4 AND #12	
#14	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti] OR animal*[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti]	Irrelevante publikationstyper/ dyrestudier
#15	Animals[mh] NOT Humans[mh]	
#16	#13 NOT (#14 OR #15)	



#17	Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt]	Studiedesign
#18	controlled[tiab] OR group*[tiab] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[ti]	
#19	Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Multicenter Study[pt] OR Observational Study[pt] OR Cohort Studies[mh] OR Prospective Studies[mh] OR Retrospective Studies[mh]	
#20	clinical trial[tiab]	
#21	(phase 2*[tiab] OR phase II*[tiab] OR phase 3*[tiab] OR phase III*[tiab] OR comparative[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])	
#22	(observational[tiab] OR cohort*[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective*[tiab] OR multicenter[tiab] OR multi-center[tiab]) AND (study[tiab] OR analy*[tiab])	
#23	Registries[mh] OR registry[tiab] OR nation-wide[tiab] OR nationwide[tiab] OR real-world[tiab] OR real-life[tiab]	
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	
#25	eng[la] AND hasabstract	Afgrænsning til artikler på engelsk og som har abstracts
#26	#16 AND #24 AND #25	Endelig søgning

Søgestreng til CENTRAL: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(myeloproliferative next neoplasm* or MPN):ti	Population
#2	((polycythemia or polycythaemia) near/2 (vera or primary)):ti,ab,kw	
#3	#1 or #2	
#4	(ropeginterferon next alpha2b or peginterferon next alpha* or recombinant next alpha2 next interferon):kw	Behandling
#5	(alpha2* next interferon):kw	
#6	(ropeginterferon* or besremi* or peginterferon* or pegasys*):ti,ab	
#7	((PEG or pegylated or monopegylated or polyethylene next glycol*) near/3 (interferon* or IFN or rIFN or IFN α * or IFN α fa* or IFN α pha*)):ti,ab	
#8	((interferon* or IFN or rIFN) near/3 (α or α 2a or α 2b or alfa* or alpha*)):ti,ab	



#9	(IFN α * or IFN α fa* or IFN α pha*):ti,ab	
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	
#11	#3 and #10	
#12	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Irrelevante publikationstyper
#13	NCT*:au	
#14	#12 or #13	
#15	#11 not #14	
#16	pubmed:an	Eksklusion af referencer fra PubMed
#17	#15 not #16	Endelig søgning, afgræns til Trials