

Medicinrådets 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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	18. maj 2022
-------------------------	--------------

Dokumentnummer	141372
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Polycytæmia vera.....	6
3.2	Ropeginterferon-alfa-2b	7
3.3	Nuværende behandling	7
4.	Metode.....	9
5.	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	14
5.1.3	Evidensens kvalitet	15
5.1.4	Effektestimater og kategorier	15
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	24
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	25
5.2.1	Litteratur	25
5.2.2	Databehandling og analyse.....	30
5.2.3	Evidensens kvalitet	30
5.2.4	Effektestimater og kategorier	31
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	38
6.	Andre overvejelser	38
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	40
8.	Referencer	41
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	44
10.	Versionslog	46
11.	Bilag.....	47
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	47
	Bilag 2: GRADE.....	49
	Bilag 3: Baselinekarakteristika for patientgrupperne i Abu-Zeinah et al. 2021	51



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har vurderet effekten og sikkerheden af ropeginterferon-alfa-2b til behandling af patienter med blodkræftsygdommen polycytæmia vera, der har behov for cytoreduktiv behandling (behandling, der nedsætter antallet af blodceller). Patienterne behandles i dag med enten hydroxyurea (som udgangspunkt patienter, der er 60 år eller ældre ved starten af behandlingen) eller pegyleret interferon-alfa-2a (som udgangspunkt patienter, der er yngre end 60 år ved starten af behandlingen).

Det indsendte data tyder ikke på, at effekten af behandling med ropeginterferon-alfa-2b er væsentlig anderledes end effekten af de nuværende behandlinger. Værdien af ropeginterferon-alfa-2b i forhold til hydroxyurea og pegyleret interferon-alfa-2a kan dog ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder, fordi datagrundlaget er for usikkert.

I forhold til hydroxyurea vurderer Medicinrådet, at ropeginterferon-alfa-2b kan være et mere sikkert alternativ, hvis patienten skal behandles i mange år. Det skyldes, at der er en kendt sammenhæng mellem langtidsbehandling med hydroxyurea og udvikling af non-melanom hudkræft.

I forhold til pegyleret interferon-alfa-2a vurderer Medicinrådet, at ropeginterferon-alfa-2b muligvis medfører færre og mildere bivirkninger. Dette er dog usikkert, da lægemidlerne ikke er sammenlignet direkte med hinanden i et randomiseret klinisk studie.

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. maj 2022



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AML:	Akut myeloid leukæmi
CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IQR:	<i>Interquartile range</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JAK:	Janus kinase
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MPN-SAF:	<i>Myeloproliferative neoplasms-symptom assessment form</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PV:	Polycytæmia vera
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af ropeginterferon-alfa-2b (Besremi) til polycytæmia vera er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra AOP Pharma. Medicinrådet modtog ansøgningen den 29. marts 2022.

De kliniske spørgsmål er:

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

3.1 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 øget 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 diagnostetidspunktet, 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].

3.2 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 molekyllære 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.

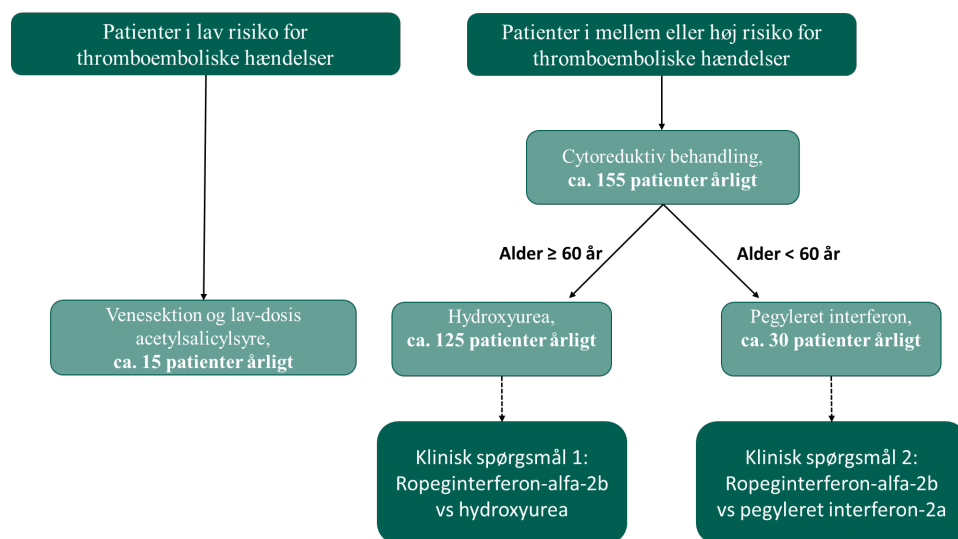
Startdosis er 100 µg og øges gradvist hver anden uge med 50 µg indtil stabilisering af hæmatologiske parametre (hæmatokrit < 45 %, blodplader < 400·10⁹/l og hvide blodlegemer < 10·10⁹/l). Doseringsintervallet kan forøges til hver 4. uge. Den maksimale enkeltdosis er 500 µg administreret hver 2. uge.

3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af PV foregår typisk ambulant på hæmatologiske afdelinger. Behandlingen i den stabile fase er afhængig af risikofaktorer (alder > 60 år, 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 lav-risikogruppen (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. Standardbehandlingen er 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. Hydroxyurea har en dokumenteret effekt på patienternes risiko for kardiovaskulære events herunder arterielle tromboser ift. venesektion alene [12,13]. 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 inklusive de andre nordiske lande, da det giver sammenlignelig kontrol over blodværdierne med hydroxyurea og ikke mistænkes for at forårsage sekundære neoplasier [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 [14–16]. 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.



4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende ropeginterferon-alfa-2b til behandling af polycytæmia vera beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1 er:

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

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen, samt én yderligere artikel, som ansøger har tilføjet (PEGINVERA-studiet).

Table 1. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og komparator
Gisslinger et al. 2020 [17]	PROUD-PV og CONTINUATION-PV	NCT01949805 og NCT02218047	Voksne (≥ 18 år) med polycytæmia vera med JAK2-Val617Phe-mutation, som enten ikke tidligere har modtaget cytoreduktiv behandling, eller som maksimalt har været behandlet med hydroxyurea i 3 år. CONTINUATION var et opfølgingsstudie, hvor patienter, der havde gennemgået PROUD, blev behandlet i yderligere 24 måneder. For at blive inkluderet i opfølgingsstudiet skulle patienterne have:	Fase III, open-label randomiseret klinisk studie. PROUD: Ropoginterferon-alfa-2b (n = 127) overfor hydroxyurea (n = 127) CONTINUATION: Ropoginterferon-alfa-2b (n = 95) overfor
EPAR [9]			- Normaliseret niveau eller minimum 35 % reduktion fra	



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og komparator
			baseline af mindst 2 ud af 3 blodcellletal (hæmatokrit, blodplader, hvide blodlegemer), eller - Normaliseret miltstørrelse, eller - Klinisk bekræftet gavn af behandlingen med ropeginterferon-alfa-2b.	hydroxyurea (n = 76)
Gisslinger et al. 2015 [18]	PEGINVER A	NCT01193699	Voksne (≥ 18 år) med polycytæmia vera med JAK2-mutation, som enten ikke tidligere har modtaget cytoreduktiv behandling, eller som blev/havde været behandlet med hydroxyurea, men som ikke havde opnået kontrol med hematokritværdien eller oplevede andre sygdomssymptomer.	Fase-I/II, open-label ikke-kontrolleret klinisk studie. Ropeginterferon-alfa-2b (n = 51)

Ansøger har indsendt upublicerede data fra studierapporten fra PROUD-PV/CONTINUATION-PV for de effektmål, hvor data ikke er publiceret i Gisslinger et al. 2020 (andel af patienter, der oplever minimum én tromboembolisk hændelse samt kvantitative opgørelser af uønskede hændelser). Derudover har ansøger suppleret data fra Gisslinger et al. 2020 med data fra studierapporten for effektmålet, komplet hæmatologisk respons, da studierapporten indeholder data med længere opfølgningstid fra CONTINUATION-PV. Disse data besvarer effektmål i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data, jf. [Princippapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser](#). Desuden anvendes EMAs EPAR, der indeholder data for livskvalitet målt ved EQ-5D ved flere opfølgningstidspunkter [9]. Studierne PROUD-PV og CONTINUATION-PV er beskrevet yderligere nedenfor.

Ansøger har indsendt data fra det ikke-kontrollerede kliniske studie, PEGINVERA, som er en del af det samlede udviklingsprogram for ropeginterferon-alfa-2b [19]. Medicinrådet anvender ikke disse data til vurderingen af klinisk spørgsmål 1, da de stammer fra et ikke-kontrolleret studie, og der i forvejen er tilgængelige data til at foretage en direkte sammenligning af interventionen og komparatoren fra PROUD-PV/CONTINUATION-PV. Medicinrådet foretager således vurderingen af klinisk spørgsmål 1 alene ud fra studiedata fra PROUD-PV/CONTINUATION-PV baseret på én fuldtekstartikel (Gisslinger et al. 2020), EPAR og den kliniske studierapport.



PROUD-PV og CONTINUATION-PV

PROUD-PV var et fase III, multicenter (48 europæiske klinikker i Østrig, Bulgarien, Tjekkiet, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Italien, Polen, Rumænien, Rusland, Slovakiet, Spanien og Ukraine), open-label, randomiseret klinisk studie, der undersøgte effekten og sikkerheden ved behandling med ropeginterferon-alfa-2b overfor hydroxyurea til voksne (≥ 18 år) med polycytæmia vera med kendt JAK2-Val617Phe-mutation. Patienterne var enten tidligere behandlet med hydroxyurea i maksimalt tre år eller nydiagnosticerede med et dokumenteret behov for cytoreduktiv behandling defineret som minimum én af følgende:

- Alder > 60 år
- Tidligere kardiovaskulært eller tromboembolisk event
- Manglende normalisering af hæmatokritværdien ($< 45\%$) ved gentagne venesektioner eller intolerance over for venesektioner
- Progressiv splenomegali
- Øgede blodpladetal ($> 1000 \cdot 10^9$ blodplader/l) eller hvide blodlegemer ($> 10 \cdot 10^9$ blodlegemer/l).

Patienterne, der tidligere var behandlet eller var i nuværende behandling med hydroxyurea, måtte ikke være i komplet respons defineret som hæmatokrit $< 45\%$, blodplader $< 400 \cdot 10^9/l$, hvide blodlegemer $< 10 \cdot 10^9/l$ samt miltstørrelse ≤ 12 cm for kvinder og ≤ 13 cm for mænd. Samtidig måtte patienterne ikke have dokumenteret resistens eller intolerance over for hydroxyurea defineret som:

- Behov for venesektioner til at opretholde hæmatokrit $< 45\%$ efter 3 måneders behandling med hydroxyurea (minimum 2 g/dag eller maksimalt tolereret dosis), eller
- Blodpladetal $> 400 \cdot 10^9/l$ og hvide blodlegemer $> 10 \cdot 10^9/l$ efter 3 måneders behandling med hydroxyurea (minimum 2 g/dag eller maksimalt tolereret dosis), eller
- Ingen afhjælpning af splenomegali eller sygdomsrelaterede symptomer efter 3 måneders behandling med hydroxyurea (minimum 2 g/dag eller maksimalt tolereret dosis), eller
- Nedsat hæmoglobin (< 10 g/dl), blodpladetal ($< 100 \cdot 10^9/l$) eller neutrofilital ($< 1 \cdot 10^9/l$) ved den laveste dosis hydroxyurea, der samtidig giver hæmatologisk respons, eller
- Forekomst af bensår eller anden uacceptabel ikke-hæmatologisk toksicitet ved hydroxyurea.

Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget pegyleret interferon. Randomiseringen var stratificeret i forhold til alder (ældre eller yngre end 60 år), forekomst af minimum én tidligere tromboembolisk hændelse og tidligere behandling med hydroxyurea.

Patienterne i interventionsarmen, der ikke var i behandling med hydroxyurea ved studiestart, startede behandlingen på 100 µg ropeginterferon-alfa-2b hver 2. uge. I de



første 12-ugers behandling blev dosis titreret op i trin på 50 µg per dosering (maksimalt 500 µg hver 2. uge), indtil patienten opnåede komplet hæmatologisk respons defineret som sænkning af blodværdierne til hæmatokrit < 45 %, blodplader < 400·10⁹ blodplader/l og hvide blodlegemer < 10·10⁹ blodlegemer/l. Ved komplet hæmatologisk respons forblev patienten på den dosis, hvor responset blev opnået. Patienter, der var i behandling med hydroxyurea ved randomiseringen, startede dosistitreringen med ropeginterferon-alfa-2b på 50 µg hver 2. uge og fik gradvist reduceret dosis af hydroxyurea over den første 12-ugers periode. Patienter i komparatorarmen blev ligeledes titreret op i dosis indtil komplet hæmatologisk respons. Overkrydsning mellem behandlingerne var ikke tilladt.

Studiets primære endepunkt var andelen af patienter med komplet hæmatologisk respons og samtidig normal miltstørrelse (længdediameter ≤ 12 cm for kvinder og ≤ 13 cm for mænd) efter 12-måneders behandling. Studiet var oprindeligt designet til at påvise en øget effekt af ropeginterferon-alfa-2b ift. hydroxyurea på det primære endemål, men den statistiske analyseplan blev ændret til at undersøge ikke-inferioritet, hvor grænsen for inferioritet var 10,5 % af responsraten for hydroxyurea. Studiets sekundære endepunkter inkluderede livskvalitet målt ved EQ-5D-3L, sikkerhed, komplet hæmatologisk respons og uden tilhørende krav om miltstørrelsen, tid til respons, responsvarighed og respons på JAK2-allelbyrden (molekylært respons).

Patienter, der gennemgik interventions- eller komparatorarmen i PROUD-PV, kunne indgå i opfølgingsstudiet CONTINUATION-PV, hvis de havde hæmatologisk respons på mindst 2 af blodcelletallene eller anden form for klinisk gavn af behandlingen. Komparatorarmen i CONTINUATION-PV bestod af patienter behandlet med hydroxyurea i PROUD-PV. I CONTINUATION-PV blev komparatorarmen ændret til '*best available treatment*', defineret som investigators valg blandt cytoreduktive behandlinger inklusive hydroxyurea, JAK2-hæmmer, konventionel eller pegyleret interferon-alfa (andet end ropeginterferon-alfa-2b), anagrelid, fosfor-32 eller busulfan. Størstedelen (97 % af patienterne) blev behandlet med hydroxyurea. Ca. 75 % af patienterne randomiseret til behandling med ropeginterferon-alfa-2b og 60 % af patienterne randomiseret til behandling med hydroxyurea ved starten af PROUD-PV fortsatte i CONTINUATION-PV. Det primære endepunkt bestod af to co-endepunkter, som indbefattede komplet hæmatologisk respons samt hhv. normal miltstørrelse og klinisk forbedring af polycytæmia vera-relaterede symptomer. De sekundære endepunkter var de samme som i PROUD-PV.



Tabel 2. Baselinekarakteristika ved indgangen til PROUD-PV

	PROUD-PV		CONTINUATION-PV*	
	Ropeginterferon- alfa-2b (n = 127)	Hydroxyurea (n = 127)	Ropeginterferon- alfa-2b (n = 95)	Hydroxyurea (n = 76)
Alder, median (range)	60 år (30-85)	60 år (21-81)	58 år (30-85)	59 år (32-79)
Køn (mand)	46 %	47 %	49 %	47 %
Tidligere behandlet med hydroxyurea	35 %	29 %	32 %	26 %
Varighed af tidligere behandling med hydroxyurea, median (IQR)	10,2 måneder (2,1- 21,3)	7,9 måneder (2,7-19,2)	9,5 måneder (2,8-25,1)	8,2 måneder (2,6-23,0)
Tid fra diagnose, median (IQR)	1,9 måneder (0,7- 11,2)	3,6 måneder (0,7-20,0)	1,8 måneder (0,6-6,8)	1,6 måneder (0,7-15,1)
Andel med tidligere tromboembolisk hændelse	20 %	18 %	22 %	18 %
JAK2-allelbyrde, gennemsnit (standardafvigelse)	41,9 % (24)	42,8 % (24)	42,8 % (23)	42,9 % (23)
Hæmatokritværdi, median (IQR)	47,1 % (44,2-51,3)	48,0 % (45,0- 52,2)	47,7 % (44,4- 52,0)	49,9 % (46,2- 53,1)
Blodpladetæl · 10 ⁹ /l, median (IQR)	485 (350-671)	452 (329-666)	488 (350-701)	451 (329- 679)
Hvide blodlegemer · 10 ⁹ /l, median (IQR)	10,6 (8,0-13,4)	10,5 (7,9-14,5)	10,9 (8,0-14,6)	11,3 (8,7- 15,1)
Miltstørrelse, median (IQR)	13,1 cm (11,0-15,0)	13,0 cm (11,5- 15,2)	13,5 cm (11,5- 15,0)	12,8 (11,3- 15,5)
Andel med splenomegali	9 %	12 %	7 %	11 %

*: Baselinekarakteristika for CONTINUATION-PV viser karakteristika ved starten af PROUD-PV for de patienter, der efterfølgende indgik i CONTINUATION-PV. IQR = 'interquartile range' = 25 % kvartilen til 75 % kvartilen.



Ved overgangen fra PROUD-PV til CONTINUATION-PV blev randomiseringen brudt, pga. selektionen af patienter ift. om de havde klinisk gavn af behandlingen (se ovenfor). Den brudte randomisering har dog ikke medført nogen bemærkelsesværdige ændringer i baselinekarakteristika, og fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmen er balancerede både i PROUD-PV og i CONTINUATION-PV. Fagudvalget bemærker desuden, at frafaldet af patienter mellem PROUD-PV og CONTINUATION-PV er størst i kontrolarmen. En eventuel skævhed vil medføre, at effekten af ropeginterferon sandsynligvis vil underestimeres ift. hydroxyurea, da patienterne uden respons ved behandling med hydroxyurea er frasorteret.

Ca. en tredjedel af patienterne har været i behandling med hydroxyurea inden studiestart med en median behandlingstid på 8-10 måneder (maksimalt 3 år). Patienter, der tidligere havde vist resistens eller intolerance over for hydroxyurea, var dog ekskluderet (se ovenfor), og derfor forventer fagudvalget ikke, at det medfører en dårligere effekt af hydroxyurea i komparatorgruppen.

Patienterne i PROUD-PV og CONTINUATION-PV er yngre end patienterne i dansk klinisk praksis, hvis man sammenligner med den mediane debutalder for den samlede danske patientpopulation (ca. 60 år over for ca. 70 år medianalder). Fagudvalget bemærker dog, at man i dansk klinisk praksis normalt ikke behandler ældre patienter med interferoner, og gennemsnitsalderen i studiet stemmer derfor overens med de patienter, der i Danmark bliver tilbudt interferonbehandling. Miltstørrelse og blodbilledet er som forventet ved opstart af cytoreduktiv behandling.

Fagudvalget vurderer samlet set, at populationerne i PROUD-PV og CONTINUATION-PV er repræsentative for den forventede population i dansk klinisk praksis.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har udført en direkte sammenligning af ropeginterferon-alfa-2b med hydroxyurea via data fra PROUD-PV og CONTINUATION-PV for alle effektmål defineret i protokollen. Ansøger anvender både data fra 12-måneders opfølgning i PROUD-PV og fra længst mulig opfølgning i CONTINUATION-PV (op til 60 måneder i alt).

Medicinerådet vurderer, at PROUD-PV og CONTINUATION-PV kan anvendes til en direkte sammenligning. Medicinerådet anvender data med længst mulig opfølgning til den direkte sammenligning og lægger dermed hovedsageligt vægt på data fra CONTINUATION-PV. Dette skyldes, at PV er en kronisk sygdom, hvor langtidsbehandling er forventet. Desuden er det almindeligt, at der går længere tid, inden hæmatologisk respons indtræder, og resultaterne indenfor de første 12 måneder er derfor ikke af afgørende betydning ift. behandlingsresultaterne på længere sigt. Medicinerådet bemærker dog, at data i CONTINUATION-PV kan være behæftet med større usikkerhed end data fra PROUD-PV, pga. den førnævnte selektion mellem studierne. Størstedelen af patienterne randomiseret i PROUD-PV indgik dog i CONTINUATION-PV (hhv. 75 % og 60 % for



ropeginterferon-alfa-2b og hydroxyurea), og baselinekarakteristika (Tabel 2) fra patienterne, der indgik i CONTINUATION-PV, indikerer, at populationerne stadig er sammenlignelige på trods af den brudte randomisering og stratificering. Medicinrådet bemærker, at ændringen i komparatorarmen fra hydroxyurea i PROUD-PV til '*best available treatment*' i CONTINUATION-PV ikke har nogen betydning, da 97 % af de patienter, der overgik til komparatorarmen i CONTINUATION-PV, fortsatte i behandling med hydroxyurea.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor er en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (Afsnit 11, Tabel 10).

Evidensens kvalitet er nedgraderet ét trin pga. risiko for bias (se nedenfor), ét trin pga. mulig inkonsistens, da der kun indgår et studie i sammenligningen, og ét trin pga. unøjagtighed, da konfidensintervallerne omkring punkttestimaterne er så brede, at de rummer både klinisk relevante forskelle og ingen forskelle.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at der er høj risiko for bias forbundet med PROUD-PV og CONTINUATION, hovedsageligt pga. at studiet var ublindet. Dette kan have haft betydning for vurderingen af effektmålene og for frafaldet af patienter mellem PROUD-PV og CONTINUATION-PV.

Vurdering af risikoen for bias fremgår af bilag 1 (Tabel 8).

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3. Resultater for sammenligningen af ropeginterferon-alfa-2b med hydroxyurea.

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal (ropeginterferon-alfa-2a vs. hydroxyurea)		Forskel i relative tal (ropeginterferon-alfa-2a vs. hydroxyurea)		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Tromboemboliske hændelser	Andel af patienterne, der oplever minimum en tromboembolisk hændelse (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	██████████ ██	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af hændelserne		-	-	-	-	
Livskvalitet	MPN-SAF: Gennemsnitlig ændring fra baseline i 'total symptom score' samt en kvalitativ gennemgang af domænescorer (MKRF: 10 point på 'total symptom score') eller EQ-5D: Gennemsnitlig ændring fra baseline (MKRF: 0,1 point ved EQ-5D utility-værdi eller 10 point ved EQ-5D-VAS)	Kritisk	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Bivirkninger	Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andelen af patienter, der oplever minimum én bivirkning af grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)		██████████ ██████████	Kan ikke kategoriseres	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres	
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen		-	-	-	-	
Komplet hæmatologisk respons	Andel af patienter, der oplever komplet hæmatologisk respons (MKRF: 15 %-point)	Vigtig	██████████ ██████████	Ingen dokumenteret merværdi	██████████	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at data ikke indikerer nogen forskelle af klinisk betydning ift. de prædefinerede effektmål.

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav.

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko



Kvalitativ gennemgang af tromboemboliske hændelser

Ansøger har indsendt en opgørelse over de tromboemboliske hændelser, der er opstået i løbet af studiet (Tabel 4).

Tabel 4: Oversigt over type og antal tromboemboliske hændelser registreret i løbet af PROUD-PV og CONTINUATION-PV. Bemærk, at tallene viser totale antal hændelser, og den samme patient kan opleve flere hændelser.

Tromboembolisk hændelse	Antal hændelser ved behandling med Ropoginterferon-alfa-2b	Antal hændelser ved behandling med hydroxyurea
Type og antal hændelser registreret i PROUD-PV		
Iskæmisk slagtilfælde kompliceret med hæmorrhagisk transformation	1	0
Iskæmisk slagtilfælde	1	0
Milttrombose / truncus coeliacus trombose*	1	0
Intrakardial trombe	1	0
Embolisme	0	1
Femoral arterieokklusion	0	1
Type og antal hændelser registreret i CONTINUATION-PV		
Iskæmisk slagtilfælde	1	0
Overfladisk tromboflebit	0	1
Dyb venøs trombose i ekstremitet	0	1
Cerebrovaskulær katastrofe	0	1

* Milttrombose / truncus coeliacus trombose opstod samtidig i én patient og skal betragtes som én hændelse.

Forekomsten af tromboemboliske hændelser er overordnet set lav i begge grupper. Der er ingen klare tendenser ift. alvorligheden af de tromboemboliske hændelser, og der er således ikke noget i den kvalitative gennemgang, der adskiller de to behandlinger.



Samlet vurdering af tromboemboliske hændelser

Den samlede værdi for ropeginterferon over for hydroxyurea kan ikke kategoriseres for effektmålet tromboemboliske hændelser, da usikkerhederne om estimerne er for store. Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne for dette effektmål, hverken ud fra antallet eller alvorligheden af hændelser.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommen betragtes som kronisk, og patienterne kan have meget lange behandlingsforløb. Livskvaliteten kan fungere som et patientrelevant effektmål, som kan afveje, hvordan lægemidlernes fordele og ulemper samlet set påvirker patienten.

Livskvaliteten er opgjort vha. EQ-5D-3L som en samlet EQ-5D-score relativt til patienternes baselinemålinger. Efter 60-måneders opfølgning var de absolutte forandringer i den samlede score

[REDACTED]

Ansøger har ikke udført en statistisk sammenligning af effekterne mellem behandlingsarmene. Derfor kan værdien af ropeginterferon-alfa-2b ikke kategoriseres vedr. livskvalitet. Fagudvalget vurderer dog, at intet i data indikerer, at patienternes samlede livskvalitet påvirkes af hverken ropeginterferon-alfa-2b eller hydroxyurea.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi uønskede hændelser (*treatment emergent adverse events*) og bivirkninger (*treatment related adverse events*) af grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet, som kan påvirke patienternes livskvalitet.

Fagudvalget vurderer bivirkningerne samlet set ud fra kvantitative opgørelser af både uønskede hændelser og bivirkninger, da fagudvalget finder det relevant at vurdere, om der er forskelle i lægemidlernes toksicitet (afspejles i bivirkninger), men samtidig ønsker at vurdere, hvorledes dette kommer til udtryk i den samlede forekomst af uønskede hændelser, der også omfatter hændelser relateret til PV. Desuden foretager fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for ropeginterferon-alfa-2b og hydroxyurea.

Andelen af patienter, der oplevede minimum én hhv. uønsket hændelse og bivirkning af grad 3-4 er opgjort ved afslutningen af PROUD-PV (12 måneder) og ved 60 måneders opfølgning i CONTINUATION-PV. Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på data med længst mulig opfølgning. Dette skyldes, at bivirkninger ved behandling med interferoner ofte er længere tid om at udvikle sig, hvorved forekomsten af bivirkninger muligvis underestimeres, hvis opfølgningstiden ikke er tilstrækkelig. Fagudvalget er bevidst om, at de kliniske data efter 60 måneder dækker over forskellige opfølgningsperioder mellem



intervention og komparator (499 patientår over for 401 patientår), hvilket kan føre til en lavere bivirkningsforekomst i komparatorgruppen.

Kvantitativ opgørelse af uønskede hændelser af grad 3-4

Over 60-måneders behandling oplevede [REDACTED] minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 i interventionsarmen, mens det tilsvarende var tilfældet for [REDACTED] i komparatorarmen. Ansøger har ikke udregnet et konfidensinterval omkring den absolutte forskel og har heller ikke udregnet en relativ forskel. Fagudvalget kan derfor ikke kategorisere den kliniske værdi, men bemærker, at punkttestimatet for den absolutte forskel på 7,1 %-point overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point ift. en negativ værdi.

Kvantitativ opgørelse af bivirkninger af grad 3-4

Efter 60-måneders behandling oplevede [REDACTED] minimum én bivirkning af grad 3-4 i interventionsarmen, mens det tilsvarende var tilfældet for [REDACTED] i komparatorarmen. Ansøger har ikke udregnet et konfidensinterval omkring den absolutte forskel og har heller ikke udregnet en relativ forskel. Fagudvalget kan derfor ikke kategorisere den kliniske værdi, men bemærker, at punkttestimatet ikke indikerer nogen forskel mellem ropeginterferon-alfa-2b og hydroxyurea.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne

Fagudvalget har ved gennemgangen af bivirkningsprofilerne taget udgangspunkt i de samlede opgørelser over uønskede hændelser publiceret i Gisslinger et al. 2020, tabel 4 [17]. Den mediane opfølgningstid i de to behandlingsarme var ved denne opgørelse hhv. 182 uger og 165 uger for ropeginterferon-alfa-2b og hydroxyurea.

Ropoginterferon-alfa-2b er overordnet set veltolereret, hvilket kan ses på de generelt lave forekomster af uønskede hændelser og særligt hændelser af grad 3-4. De hyppigst forekommende uønskede hændelser af grad 1-2 var trombocytopeni, leukocytopeni, anæmi, træthed og svimmelhed (11-21 %). Disse er direkte koblet til den farmakologiske effekt af lægemidlet og er dermed forventede. Desuden optrådte de sjældent i en grad, hvor de var behandlingskrævende. De uønskede hændelser kan dog alligevel medføre forringelse af patienternes livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at en del patienter i studiet oplevede forhøjet alanin-aminotransferase, hovedsageligt i mildere grad (13 %), men også i grad 3 (4 %). Dette kan på sigt medføre, at en del patienter må ophøre med behandlingen.

De eneste grad 3-4 uønskede hændelser, der optrådte i mere end 5 % af patienterne, var en øgning i γ -glutamyl transferase (7 %). Uønskede hændelser medførte behandlingsophør for 11 patienter (8,7 %) i løbet af de første 12 måneder og yderligere 6 patienter (6,3 %) i løbet af opfølgingsstudiet. Én patient oplevede en uønsket hændelse, der førte til død (0,8 %). Hændelsen (glioblastom) var ikke relateret til ropeginterferon-alfa-2b.

Der blev rapporteret 19 uønskede hændelser, som der er særlig opmærksomhed på ved behandling med interferoner (*adverse events of special interest*). Dette var hypothyroidisme (2,1 %), iskæmisk slagtilfælde kompliceret med hæmorrhagisk



transformation, iskæmisk slagtilfælde, angst, depression, irritabilitet, humørsvingninger, nervøsitet, miltinfarkt, truncus coeliacus trombose, retinal skade, Sjøgrens syndrom, sløret syn, dermatitis acneiform, psoriasis og sarkoidose (alle 1,1 %). Isoleret set var alle disse hændelser sjældne, og de fleste var af grad 1-2. Fagudvalget bemærker dog, at de samlet set udgør en bred gruppe af hændelser, som der skal være opmærksomhed omkring ved behandling med interferoner, og at flere af disse hændelser kan påvirke patienternes livskvalitet negativt.

Sikkerhedsprofilen for hydroxyurea er overordnet set sammenlignelig med ropeginterferon-alfa-2b. De hyppigst forekommende uønskede hændelser er nedsatte blodcelletal, og uønskede hændelser af grad 3-4 er sjældne. Uønskede hændelser medførte behandlingsophør for 3 patienter (2,4 %) i løbet af de første 12 måneder og yderligere 2 patienter (2,6 %) i opfølgingsstudiet. Der var ingen uønskede hændelser, der førte til død. Fagudvalget bemærker, at det er velkendt, at behandling med hydroxyurea over en længere årrække medfører en øget risiko for non-melanom-hudcancer [20]. I PROUD-/CONTINUATION-PV er der observeret ét tilfælde af basalcellecarcinom, og fagudvalget forventer, at hyppigheden af dette vil stige ved længere tids behandling. Samtidig bemærker fagudvalget, at ca. 1-10 % af patienterne i behandling med hydroxyurea udvikler hudsår, som medfører behandlingsophør.

Samlet vurdering af bivirkninger

Den samlede værdi af ropeginterferon-alfa-2b over for hydroxyurea kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Både de kvantitative og kvalitative sammenligninger indikerer dog, at lægemidlerne er sammenlignelige mht. sikkerhed, i hvert fald når der tages udgangspunkt i behandling over 1-5 år. Fagudvalget understreger dog, at sikkerheden sandsynligvis er anderledes ved behandling over en længere årrække, hvor særligt den øgede risiko for non-melanom-hudcancer ved behandling med hydroxyurea betyder, at fagudvalget betragter ropeginterferon-alfa-2b som et mere sikkert alternativ til behandling over mange år.

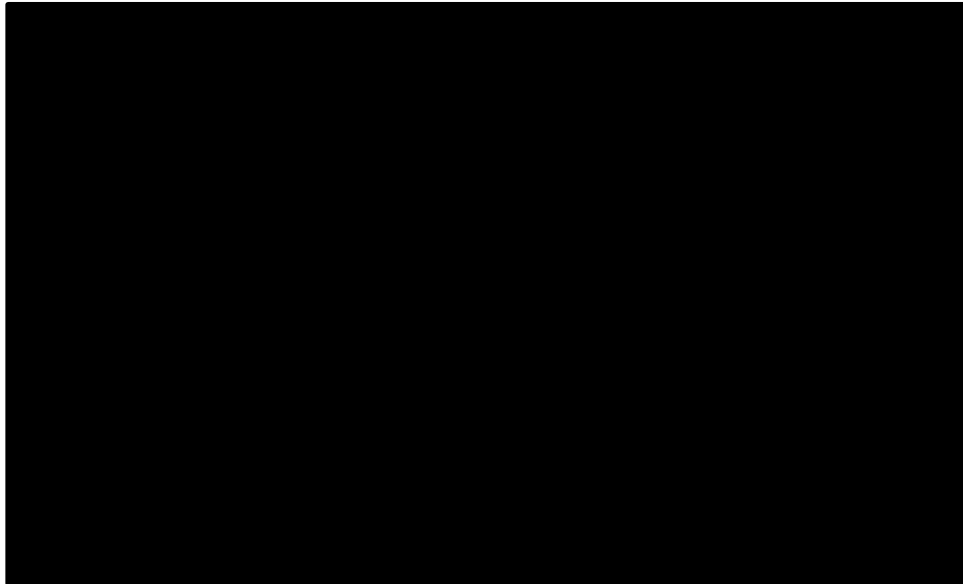
Komplet hæmatologisk respons

Komplet hæmatologisk respons anvendes ofte som det primære effektmål ved kliniske studier omhandlende PV [14–16,21], 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/eller 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 [22]. Derfor betragtes effektmålet også som vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

Komplet hæmatologisk responsrate er rapporteret i CONTINUATION-PV efter 12- (ved start af CONTINUATION-PV), 24-, 36-, 48- og 60-måneders behandling. Fagudvalget vægter respons med længst mulig opfølgningstid i kategoriseringen af effekten, men vurderer også det samlede forløb for responsraterne under behandlingen.



Det samlede forløb for responsraten ved behandling med ropeginterferon-alfa-2b og hydroxyurea er vist i figuren nedenfor.



Figur 3: Andel af patienter, der opnår komplet hæmatologisk respons som funktion af opfølgningstiden i de to behandlingsarme i CONTINUATION-PV. Komplet hæmatologisk respons er defineret som sænkning af blodværdierne til hæmatokrit < 45 %, blodplader < $400 \cdot 10^9/l$ og hvide blodlegemer < $10 \cdot 10^9/l$. RR angiver den relative risiko for respons ved ropeginterferon over for hydroxyurea ved de forskellige opfølgningstidspunkter, og * markerer, at den relative risiko er signifikant højere end 1, hvilket viser en signifikant højere sandsynlighed for komplet hæmatologisk respons for patienter behandlet med ropeginterferon-alfa-2b.

Ved indgangen til CONTINUATION-PV havde hhv. 62 % og 75 % af patienterne opnået komplet hæmatologisk respons ved behandling med ropeginterferon og hydroxyurea (RR = 0,88 (95 % CI:[0,7; 1,05])). Responsraten var relativt stabilt ved ropeginterferon-alfa-2b, mens andelen af respondere faldt ved hydroxyurea. Der var således statistisk signifikant højere responsrate ved ropeginterferon-alfa-2b efter 24, 36 og 48 måneder



. Fagudvalget vurderer, at disse data samlet set indikerer, at et komplet hæmatologisk respons kan opretholdes over længere tid med ropeginterferon-alfa-2b end med hydroxyurea, men at det er meget usikkert, hvor stabilt responset er udover 60 måneder også for ropeginterferon-alfa-2b.

Til kategoriseringen af effekten tager fagudvalget udgangspunkt i komplet hæmatologisk responsrate ved 60-måneders opfølgning. Figuren nedenfor viser den absolutte forskel.



Figur 4: Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for komplet hæmatologisk respons. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF). De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på 0 (ingen effektforskel) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor er den foreløbige værdi af ropeginterferon-alfa-2b vedr. komplet hæmatologisk respons ingen dokumenteret merværdi.

Den relative risiko var [redacted], hvorved den relative effektforskel viser ingen dokumenteret merværdi. Samlet set er værdien af ropeginterferon-alfa-2b over for hydroxyurea ingen dokumenteret merværdi for effektmålet komplet hæmatologisk respons. Fagudvalget vurderer dog, at ropeginteron-alfa-2b sandsynligvis medfører, at flere patienter opnår komplet hæmatologisk respons over en længere tidshorisont, men den eventuelle forskel overstiger ikke den fastsatte mindste klinisk relevante forskel.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Samlet set kan værdien af ropeginterferon-alfa-2b til behandling af patienter med polycytæmia vera ikke kategoriseres sammenlignet med hydroxyurea. Dette skyldes, at der ikke foreligger data for flere af de kritiske effektmål, der tillader en kategorisering, og at konfidensintervallerne omkring de tilgængelige punktestimater er meget brede. Fagudvalget vurderer, at data samlet set ikke indikerer, at ropeginterferon er mere effektivt eller sikkert end hydroxyurea. Omvendt er der heller ikke noget, der tyder på, at det er dårligere. Endelig bemærker fagudvalget, at der er klinisk dokumentation for, at patienterne på længere sigt opnår en reduktion i JAK2-mutationsbyrden ved behandling med ropeginterferon-alfa-2b, hvilket ikke er tilfældet ved behandling med hydroxyurea (se 'andre overvejelser' i afsnit 6). Betydningen af dette er stadig uklar, og derfor har det ikke vægtet i kategoriseringen af lægemidlet.



5.2 Klinisk spørgsmål 2

Klinisk spørgsmål 2 er:

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

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har anvendt søgestrengen fra Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende ropeginterferon-alfa-2b til behandling af polycytæmia vera og har identificeret 13 fuldtekstartikler, der rapporterer data fra 10 kliniske studier. Ingen af studierne undersøger effekten af ropeginterferon-alfa-2b over for en anden pegyleret interferon.

Tabel 5. Oversigt over studier, der undersøger effekt og sikkerhed af ropeginterferon-alfa-2b eller interferon-alfa-2a/-2b.

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og komparator
Gisslinger et al. 2020 [17] EPAR [9]	PROUD-PV og CONTINUATION-PV	NCT01949805 og NCT02218047	Voksne (≥ 18 år) med polycytæmia vera med JAK2-Val617Phe-mutation, som enten ikke tidligere har modtaget cytoreduktiv behandling, eller som maksimalt har været behandlet med hydroxyurea i 3 år. CONTINUATION var et opfølgingsstudie, hvor patienter, der havde gennemgået PROUD, blev behandlet i yderligere 24 måneder. For at blive inkluderet i opfølgingsstudiet skulle patienterne have: - Normaliseret niveau eller minimum 35 % reduktion fra baseline af mindst 2 ud af 3 blodcelletal (hæmatokrit, blodplader, hvide blodlegemer), eller - Normaliseret miltstørrelse, eller - Klinisk bekræftet gavn af behandlingen med ropeginterferon-alfa-2b.	Fase III, open-label randomiseret kliniske studie. PROUD: Rpeginterferon-alfa-2b (n = 127) overfor hydroxyurea (n = 127) CONTINUATION: Rpeginterferon-alfa-2b (n = 95) overfor hydroxyurea (n = 76)



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og komparator
Gisslinger et al. 2015 [18]	PEGINVER A	NCT01193699	Voksne (≥ 18 år) med polycytæmia vera med JAK2-mutation, som enten ikke tidligere har modtaget cytoreduktiv behandling, eller som blev/havde været behandlet med hydroxyurea, men som ikke havde opnået kontrol med hmatokritværdien eller oplevede andre sygdomssymptomer.	Fase-I/II, open-label ikke-kontrolleret klinisk studie. Ropeginterferon-alfa-2b (n = 51)
Quitas-Cardama et al. 2009 [16]	-	-	Voksne (≥ 18 år) med PV eller essentiel trombocytose. Patienter kunne være nydiagnosticerede eller tidligere have modtaget cytoreduktiv behandling.	Fase II, ikke-kontrolleret klinisk studie.
Quitas-Cardama et al. 2013 [23]				Pegyleret interferon-alfa-2a (n = 43 med PV)
Masarova et al. 2017 [24]				
Crisa et al. 2017 [25]	-	-	Patienter (< 65 år) med PV. Patienter kunne tidligere have modtaget cytoreduktiv behandling.	Observationelt klinisk studie, hvor to kohorter sammenlignes. Pegyleret interferon (n = 30) over for hydroxyurea (n = 35)
Huang et al. 2014 [14]	-	-	Patienter (18-65 år) med PV med JAK2-V617F-mutation eller essentiel trombocytose. Patienter kunne være nydiagnosticerede eller tidligere have modtaget cytoreduktiv behandling.	Open-label, kontrolleret klinisk studie. Interferon-alfa-2a (n = 64 med PV) over for hydroxyurea (n = 72 med PV)
Stauffer Larsen et al. 2013 [26]	-	-	Patienter med JAK2-V617F-muteret PV, essentiel trombocytose eller myelofibrose behandlet på danske centre. Ca. halvdelen af patienterne havde tidligere	Observationelt studie, ikke-kontrolleret studie.



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population	Studietype, intervention og komparator
			modtaget cytoreduktiv behandling.	Pegylet interferon-alfa-2a eller -2b (n = 75 med PV)
Kiladjian et al. 2008 [15]	PVN1	NCT00241241	Patienter (18-65 år) med PV, som enten ikke tidligere er behandlet, eller som maksimalt har modtaget cytoreduktiv behandling i 2 år.	Fase II, ikke kontrolleret studie. Pegylet interferon-alfa-2a (n = 37)
Samuelsson et al. 2006 [27]	-	-	Patienter med PV eller essentiel trombocytose, der ikke var i nuværende cytoreduktiv behandling, og som havde forhøjede blodpladetal ved inklusion (> 400 · 10 ⁹).	Fase II, ikke-kontrolleret klinisk studie. Pegylet interferon-alfa-2b (n = 21 med PV)
Yacoub et al. 2019 [21]	MPN-RC-112	NCT01259856	Patienter (> 18 år) med PV eller essentiel trombocytose med højrisiko-sygdom, ellersom havde behov for cytoreduktiv behandling grundet stor symptombyrde, og som ikke tidligere havde modtaget cytoreduktiv behandling eller maksimalt 3 måneders behandling med hydroxyurea.	Fase III, open-label, randomiseret klinisk studie.
Mazza et al. 2022 [28]				Pegylet interferon-alfa-2a (n = 43
Mascarenhas et al. 2022 [29]				patienter med PV) over for hydroxyurea (n = 44 patienter med PV)

Datagrundlaget for effekten og sikkerheden af ropeginterferon-alfa-2b er det samme som beskrevet ved klinisk spørgsmål 1 (PROUD-PV og CONTINUATION-PV, se afsnit 5.1.1).

Effekten og sikkerheden af en anden form pegylet interferon-alfa-2a eller -2b er undersøgt i seks studier, mens ét studie (Huang et al. 2014) undersøger effekten af ikke-pegylet interferon. Kun ét af studierne (MPN-RC-112) er et randomiseret, prospektivt klinisk studie med en relevant komparator, og derfor anvender fagudvalget dette til at vurdere effekten af pegylet interferon-2a til patienter med PV. Fagudvalget vil desuden udføre en deskriptiv vurdering af effekten af pegylet interferon-alfa-2a i MPN-RC-112 over for effekten i studiet af Stauffer Larsen et al. for at belyse, om effekten er sammenlignelig med danske forhold.



MPN-RC-112

MPN-RC-112 var et randomiseret, open-label fase III-studie, hvor effekten og sikkerheden af pegyleret interferon-alfa-2a blev sammenlignet med hydroxyurea (randomiseret 1:1) til behandling af patienter med PV eller essentiel trombocytose. Patienterne med PV skulle være diagnosticeret inden for de seneste 5 år, have bekræftet JAK2-V617F-mutation og ikke tidligere have modtaget cytoreduktiv behandling (eller maksimalt 3 måneders behandling med hydroxyurea). Desuden skulle patienterne have højrisiko-sygdom, defineret som:

- Alder ≥ 60 år
- Tidligere tromboemboliske hændelser, erythromelalgia eller migræne
- Forstørret milt, som enten var symptomgivende eller > 5 cm under nederste ribben ('*costal margin*')
- Blodpladetal $> 1000 \cdot 10^9$ blodplader/l
- Diabetes eller hypertension, der kræver farmakologisk behandling.

Startdosis af pegyleret interferon-alfa-2a var 45 $\mu\text{g}/\text{uge}$, som blev titreret op hver måned i trin á 45 $\mu\text{g}/\text{uge}$ indtil opnået komplet hæmatologisk respons eller en maksimumsdosis på 180 $\mu\text{g}/\text{uge}$. Startdosis af hydroxyurea var 500 mg to gange dagligt.

Studiets primære endepunkt var andelen af patienter med komplet hæmatologisk respons og samtidig normal miltstørrelse (længdediameter ≤ 13 cm) og reduktion af sygdomsrelaterede symptomer efter 12 måneders behandling. Patienter med partielt respons kunne fortsætte i studiet indtil 6-års opfølgning med prædefinerede responsevurderinger ved 24 og 36 måneder. Studiets sekundære endepunkter var bl.a. andelen af patienter med uønskede hændelser af grad 3-4, forandring i patienternes '*total symptom score*' ved MPN-SAF, JAK2-allelbyrde, andel af patienter med progressiv sygdom og andelen af patienter med alvorlige kardiovaskulære hændelser.

Studiet af Stauffer Larsen et al. 2013 var et open-label observationelt studie, hvor der blev opsamlet data for patienter behandlet med pegyleret interferon-alfa-2a eller 2-b fra 8 danske behandlingscentre i perioden 2008 til 2011. Patienterne havde alle JAK2-V617F-mutation og modtog behandling med interferoner i minimum 12 måneder. Studiet inkluderede både patienter med PV, essentiel trombocytose og primær myelofibrose og rapporterer data for komplet hæmatologisk respons og reduktion i JAK2-mutationsbyrde opdelt efter sygdom.

Baselinekarakteristika for patienterne i MPN-RC-112 over for patienterne i PROUD-PV/CONTINUATION-PV ses i Tabel 6.



Tabel 6: Baselinekarakteristika for patienterne i CONTINUATION-PV sammenlignet med patienterne i MPN-RC-112.

	CONTINUATION-PV*		MPN-RC-112**	
	Ropeginterferon- alfa-2b (n = 95)	Hydroxyurea (n = 76)	Pegyleret interferon-alfa- 2a (n = 43/82)**	Hydroxyurea (n = 44/84)**
Alder, median (range)	58 år (30-85)	59 år (32-79)	60 år (46-68) **	64 år (57-70) **
Køn (mand)	49 %	47 %	60 % **	58 % **
Tidligere behandlet med hydroxyurea	32 %	26 %	IR	IR
Varighed af tidligere behandling med hydroxyurea, median (IQR)	9,5 måneder (2,8- 25,1)	8,2 måneder (2,6-23,0)	0-3 måneder	0-3 måneder
Tid fra diagnose, median (IQR)	1,8 måneder (0,6- 6,8)	1,6 måneder (0,7-15,1)	2,6 måneder (1,6-6,4)	2,5 måneder (0,7-9,9)
Andel med tidligere tromboembolisk hændelse	22 %	18 %	30 %	27 %
JAK2-allelbyrde, gennemsnit (standardafvigelse)	42,8 % (23)	42,9 % (23)	IR	IR
Hæmatokritværdi, median (IQR)	47,7 % (44,4-52,0)	49,9 % (46,2- 53,1)	43,8 % (38,2- 47,1) **	43,3 % (38,8- 47,4) **
Blodpladetal · 10 ⁹ /l, median (IQR)	488 (350-701)	451 (329-679)	602 (433-785) **	612 (460- 785) **
Hvide blodlegemer · 10 ⁹ /l, median (IQR)	10,9 (8,0-14,6)	11,3 (8,7-15,1)	8,6 (7,2-12,5) **	9,0 (7,1-11,8) **
Miltstørrelse, median (IQR)	13,5 cm (11,5-15,0)	12,8 (11,3-15,5)	12,5 cm (11,0- 15,0) **	12,5 cm (10,6-15,2) **

*: Baselinekarakteristika for CONTINUATION-PV viser karakteristika ved starten af PROUD-PV for de patienter, der efterfølgende indgik i CONTINUATION-PV. **: Baselinekarakteristik angivet for den samlede population af patienter med polycytæmia vera eller essentiel trombocytose, da statistikken ikke er angivet for populationen med polycytæmia vera alene. IQR = 'interquartile range' = 25 % kvartilen til 75 % kvartilen.



Fagudvalget vurderer, at populationerne overordnet set er sammenlignelige med undtagelse af hæmatokrit og trombocytal. Disse forskelle skyldes sandsynligvis, at MPN-RC-112 indeholder både patienter med PV og essentiel trombocytose. Patienterne med essentiel trombocytose formodes at have lavere hæmatokritværdi og højere trombocytal, hvilket kan forklare forskellen.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har udført en deskriptiv sammenligning af ropeginterferon-alfa-2b med pegyleret interferon-alfa-2a eller -2b vha. data fra PROUD-PV/CONTINUATION-PV og data fra alle studierne i Tabel 4. Ansøger anvender de samme data fra interventionsarmen i PROUD/CONTINUATION-PV som beskrevet i afsnit 5.1.2., både data fra 12 måneders opfølgning i PROUD-PV og fra længst mulig opfølgning i CONTINUATION-PV (op til 60 måneder i alt). Ansøger ekstraherer data fra alle publikationer i Tabel 5 for alle tilgængelige effektmål. De fleste af studierne rapporterer dog kun data for komplet hæmatologisk respons samt beskrivelser af sikkerheden, der kan anvendes i en kvalitativ analyse. Ansøger har desuden foretaget en statistisk indirekte sammenligning af komplet hæmatologisk respons ud fra 12 måneders responsrater i PROUD-PV og MPN-RC-112 ved hjælp af Buchers metode efter opfordring fra Medicinrådet. Ansøger argumenterer selv for, at populationerne er for forskellige til at udføre en statistisk indirekte sammenligning.

Fagudvalget vurderer, at PROUD-PV og CONTINUATION-PV kan anvendes til at vurdere effekten af ropeginterferon-alfa-2b. Studierne af pegyleret interferon-alfa-2a/2b er af varierende design og kvalitet, og fagudvalget lægger derfor hovedsageligt vægt på data fra MPN-RC-112, der er det eneste randomiserede kontrollerede studie. Fagudvalget inkluderer desuden studiet af Stauffer Larsen et al. til at perspektivere de observerede effekter i MPN-RC-112 ift. en dansk kontekst.

Fagudvalget anvender data efter 12 måneders opfølgning, da data rapporteres for dette tidspunkt for både PROUD-PV og MPN-RC-112. Fagudvalget bemærker, at effekten på længere sigt dermed ikke kan vurderes, og at den initiale dosistitreringsperiode kan medføre usikkerheder i vurderingen, da patienterne kan have forskellig tid i optimal behandling. Fagudvalget anvender både en deskriptiv sammenligning af data for komplet hæmatologisk respons og ansøgers indirekte sammenligning.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Da evidensen er baseret på en delvist deskriptiv sammenligning og delvist indirekte sammenligning mellem interventionsarmene i PROUD-PV og MPN-RC-112, er der ikke foretaget en selvstændig GRADE-profil for klinisk spørgsmål 2. Ved den indirekte sammenligning tages der udgangspunkt i GRADE-profilen for PROUD-PV/CONTINUATION-PV, hvor evidensens kvalitet er meget lav (se afsnit 5.1.3).



Medicinerådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at der er høj risiko for bias forbundet med PROUD-PV og CONTINUATION, hovedsageligt pga. at studiet var ublindt. Dette kan have haft betydning for vurderingen af effektmålene og for frafaldet af patienter mellem PROUD-PV og CONTINUATION-PV. Ligeledes er der høj risiko for bias ved MPN-RC-112 pga. det ublindede design, der kan have påvirket bedømmelsen af effektmålene.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1 (Tabel 8 og Tabel 9).

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår effektestimaterne fra PROUD/CONTINUATION-PV og MPN-RC-112 til vurdering af klinisk spørgsmål 2. Datagrundlaget egner sig ikke til, at værdien af ropeginterferon-alfa-2b kan kategoriseres efter Medicinerådets metoder.



Tabel 7: Resultater for sammenligningen af ropeginterferon-alfs-2b med pegyleret interferon-alfa-2a.

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	PROUD/CONTINUATION-PV			MPN-RC-112			Værdi for effektmålet
			Ropeginterferon-alfa-2b	Hydroxyurea/BAT	Forskel	Pegyleret interferon-alfa-2a	Hydroxyurea	Forskel	
Tromboemboliske hændelser	Andel af patienterne, der oplever minimum en tromboembolisk hændelse (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	██████	██████	████████████████████ ██████	2 % (0,3; 13 %)	2 % (0,3; 15 %)	0 %-point	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af hændelserne		-	-		-	-		
Livskvalitet	MPN-SAF: Gennemsnitlig ændring fra baseline i 'total symptom score' samt en kvalitativ gennemgang af domænescorer (MKRF: 10 point på 'total symptom score') eller EQ-5D: Gennemsnitlig ændring fra baseline (MKRF: 0,1 point ved EQ-5D utilityværdi eller 10 point ved EQ-5D-VAS)	Kritisk	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke kategoriseres



Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	PROUD/CONTINUATION-PV			MPN-RC-112			Værdi for effektmålet
			Ropeginterferon-alfa-2b	Hydroxyurea/BAT	Forskel	Pegylet interferon-alfa-2a	Hydroxyurea	Forskel	
Bivirkninger	Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	██████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	46 %	28 %	18 %-point	Kan ikke kategoriseres
	Andelen af patienter, der oplever minimum én bivirkning af grad 3-4 (MKRF: 5 %-point)		██████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet	
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen		-	-	-	-	-	-	
Komplet hæmatologisk respons	Andel af patienter, der oplever komplet hæmatologisk respons (MKRF: 15 %-point)	Vigtig	43,1 %	45,6 %	-2,5 %-point (-9,85; 14,87)	48 %	42 %	6 %-point (-9; 21)	Kan ikke kategoriseres
Konklusion									



Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	PROUD/CONTINUATION-PV			MPN-RC-112			Værdi for effekt målet
			Ropeginterferon-alfa-2b	Hydroxyurea/BAT	Forskel	Pegylet interferon-alfa-2a	Hydroxyurea	Forskel	
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at effekten af ropeginterferon-alfa-2b sandsynligvis er sammenlignelig med effekten af pegylet interferon-alfa-2a. De to varianter kan have forskellig bivirkningsprofil, men vurderingen er usikker.							
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav.							



Tromboemboliske hændelser

Kvantitativ opgørelse af tromboemboliske hændelser

Andelen af patienter, der har oplevet minimum én tromboembolisk hændelse er ikke opgjort ved samme opfølgningstidspunkter i studierne. I PROUD/CONTINUATION oplevede

[REDACTED] af patienterne behandlet med hydroxyurea efter 12 måneders opfølgningstid. I MPN-RC-112 oplevede 2 % i begge behandlingsarme en trombose ved to års opfølgning. Dette er opgivet samlet for populationen med enten PV eller essentiel trombocytose, og det er ikke beskrevet, om patienterne oplevede andre lignende hændelser [29]. Dette medfører en usikkerhed i sammenligningen, men samlet set indikerer data ikke nogen effektforskelle mellem ropeginterferon-alfa-2b og pegyleret interferon-alfa-2a for dette effektmål.

Kvalitativ gennemgang af tromboemboliske hændelser

Den kvalitative gennemgang af tromboemboliske hændelser ved behandling med ropeginterferon-alfa-2b er beskrevet i afsnit 5.1.4. I MPN-RC-112 er der ikke yderligere beskrivelser af de observerede tromboemboliske hændelser.

Samlet vurdering af tromboemboliske hændelser

Der er begrænsede studiedata til rådighed for dette effektmål, og værdien kan derfor ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget kan heller ikke vurdere, om der kan være forskelle mellem effekten af ropeginterferon-alfa-2b og pegyleret interferon-alfa-2a ift. at forebygge tromboemboliske hændelser. Dette skyldes, at hændelsesraterne i studierne overordnet set er lave, og studiepopulationerne små.

Livskvalitet

Livskvaliteten for patienterne er undersøgt ved forskellige metoder i de tilgængelige studier. I PROUD/CONTINUATION-PV er livskvaliteten undersøgt vha. EQ-5D-3L, mens livskvaliteten i MPN-RC-112 er undersøgt i en samlet population af patienter med PV eller essentiel trombocytose ved MPN-SAF [28]. Derfor kan fagudvalget ikke sammenligne resultaterne for ropeginterferon-alfa-2b med resultaterne for interferon-alfa-2a. Data fra de enkelte studier indikerer dog, at hverken ropeginterferon-alfa-2b eller interferon-alfa-2a påvirker patienternes livskvalitet anderledes end behandling med hydroxyurea.

Værdien af ropeginterferon kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget kan ikke vurdere, om ropeginterferon-alfa-2b kan påvirke patienternes livskvalitet anderledes end interferon-alfa-2a, men intet i de tilgængelige data indikerer, at dette kan være tilfældet.

Bivirkninger

Ved de kvantitative opgørelser af uønskede hændelser og bivirkninger tager fagudvalget udgangspunkt i data rapporteret ved udgangen af PROUD-PV (12 måneder) for ropeginterferon for at opnå en mere sammenlignelig opsamlingsperiode med MPN-RC-



112. Derfor er de kvantitative opgørelser anderledes her end ved klinisk spørgsmål 1, hvor der blev taget udgangspunkt i data efter 60 måneder.

Kvantitativ opgørelse af uønskede hændelser af grad 3-4

Efter 12 måneders behandling oplevede [redacted] af patienterne behandlet med ropeginterferon-alfa-2b minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 i interventionsarmen, mens det tilsvarende var tilfældet for [redacted] af patienterne behandlet med hydroxyurea.

I MPN-RC-112 er andelen af patienter, der oplevede minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 opgivet for den samlede studiepopulation, hvoraf ca. halvdelen af patienterne havde PV, og den anden halvdel havde essentiel trombocytose. Fagudvalget vurderer, at de uønskede hændelser vil være sammenlignelige, og anvender derfor den samlede opgørelse. Efter en median behandlingstid på 81 uger havde 48 % (38 ud af 82 patienter) af patienterne behandlet med pegyleret interferon-alfa-2a oplevet minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, mens det samme var tilfældet for 28 % (22 ud af 84 patienter) af patienterne behandlet med hydroxyurea [29]. De kvantitative opgørelser er vanskelige at sammenligne grundet de forskellige behandlingstider. Data indikerer dog, at ropeginterferon-alfa-2b ikke medfører flere uønskede hændelser af grad 3-4 end hydroxyurea over 12 måneder, mens det modsatte kan være tilfældet for pegyleret interferon-alfa-2a over ca. 20 måneder.

Kvantitativ opgørelse af bivirkninger af grad 3-4

Efter 12 måneders behandling oplevede [redacted] af patienterne behandlet med ropeginterferon-alfa-2b minimum én bivirkning af grad 3-4, mens det tilsvarende var tilfældet for [redacted] af patienterne behandlet med hydroxyurea. Effektmålet er ikke opgjort i MPN-RC-112.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne

Bivirkningsprofilen for ropeginterferon-alfa-2a er gennemgået i klinisk spørgsmål 1 (se afsnit 5.1.4).

For pegyleret interferon-alfa-2a er der rapporteret få uønskede hændelser af grad 3-4, og de hyppigste af disse er træthed (7 %), hypertension (7 %) og hovedpine (4 %). De hyppigst forekommende uønskede hændelser af grad 1-2 var træthed (49 %), leukocytopeni (27 %) og hovedpine (22 %). Derudover oplevede en del patienter grad 1-2 uønskede hændelser, der typisk er relateret til pegyleret interferon-alfa-2a: influenzalignende symptomer (22 %), lokal reaktion på injektionsstedet (22 %), perifer sensorisk neuropati (20 %) og depression (15 %). Disse var alle væsentligt hyppigere forekommende i patienterne behandlet med pegyleret interferon-alfa-2a end i patienterne behandlet med hydroxyurea. Uønskede hændelser medførte behandlingsophør for 12 patienter (15 %), mens ingen patienter oplevede en uønsket hændelse, der førte til død. Fagudvalget vurderer, at den samlede bivirkningsprofil er forenelig med fagudvalgets kliniske erfaring med lægemidlet.

Samlet vurdering af bivirkninger

Den samlede værdi kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at de tilgængelige data



tyder på, at ropeginterferon-alfa-2b samlet set kan have en mildere bivirkningsprofil end pegyleret interferon-alfa-2a. Fagudvalget baserer dette både på de samlede kvantitative opgørelser over uønskede hændelser af grad 3-4 og på de rapporterede forekomster af bivirkninger, der er almindelig forekommende ved behandling med pegyleret interferon (depression, influenzalignende symptomer, træthed). Fagudvalget bemærker dog, at der kan være væsentlig forskel mellem rapporteringen af uønskede hændelser i de institutioner, der har foretaget de kliniske studier, hvilket gør vurderingen usikker.

Komplet hæmatologisk respons

For at kunne sammenligne estimerne mellem PROUD/CONTINUATION-PV og MPN-RC-112 anvender fagudvalget komplet hæmatologisk responsrate uden tilhørende normalisering af miltstørrelse efter 12 måneders behandling. Fagudvalget er bevidste om, at responsraten for ropeginterferon-alfa-2b er stigende ved længere tids behandling (se afsnit 5.1.4), og at effekten af ropeginterferon-alfa-2b derved muligvis underestimeres. Der er dog samme tendens til større forskel mellem interferon og hydroxyurea i MPN-RC-112, hvilket reducerer fejlkilden.

Ved 12 måneder opnåede 43,1 % af patienterne behandlet med ropeginterferon-alfa-2b komplet hæmatologisk respons over for 45,6 % af patienterne behandlet med hydroxyurea. Dette resulterer i en forskel på -2,5 %-point (95 % CI: -9,85; 14,87), der ikke var statistisk signifikant.

I MPN-RC-112 opnåede 48 % af patienterne behandlet med interferon-alfa-2a komplet hæmatologisk respons efter 12 måneder over for 42 % af patienterne behandlet med hydroxyurea. Dette resulterer i en forskel på 6 %-point (95 % CI: -6; 21), der ikke var statistisk signifikant. I studiet af Stauffer Larsen et al. 2013, hvor pegyleret interferon-alfa-2a er undersøgt i et observationelt studie i 8 danske behandlingscentre, var der ca. 68 % af patienterne, der opnåede komplet hæmatologisk respons ved en median opfølgningstid på 42 måneder.

Ved indirekte sammenligning vha. Buchers metode ses en RR på 0,83 (95 % CI: [0,53; 1,30]) for komplet hæmatologisk respons ved behandling med ropeginterferon-alfa-2b overfor behandling med pegyleret interferon-alfa-2a. Den absolutte forskel mellem behandlingerne er -8 %-point (95 % CI: [-22,2; 14,1 %-point]). Den indirekte sammenligning viser altså, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem andelen, der opnår komplet hæmatologisk respons ved de to behandlinger.

Værdien af ropeginterferon-alfa-2a over for pegyleret interferon-alfa-2a kan ikke kategoriseres ved Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at der sandsynligvis ikke er forskel mellem de to behandlinger i andelen af patienter, der opnår komplet hæmatologisk respons. Ingen af behandlingerne viste en signifikant forskellig responsrate fra hydroxyurea i direkte sammenlignende kliniske studier, og fagudvalget anser det derfor for usandsynligt, at der er klinisk relevant forskel (15 %-point) mellem behandlingerne.



5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Samlet set kan værdien af ropeginterferon-alfa-2b til behandling af patienter med polycytæmia vera ikke kategoriseres sammenlignet med pegyleret interferon-alfa-2a. Dette skyldes, at der ikke foreligger data til at foretage en statistisk direkte eller indirekte sammenligning for nogen af de kritiske effektmål. Fagudvalget vurderer, at alle data tyder på, at effekten af ropeginterferon-alfa-2b er sammenlignelig med effekten for pegyleret interferon-alfa-2b. Fagudvalget vurderer, at ropeginterferon-alfa-2b muligvis medfører færre og mildere bivirkninger end pegyleret interferon-alfa-2a, men grundlaget for at vurdere dette er usikkert.

6. Andre overvejelser

Fagudvalget efterspurgte i protokollen data for reduktion af JAK2-mutationsbyrden samt data for hyppigheden af transformation til akut myeloid leukæmi eller myelofibrose for både interventionen og komparatoren.

Reduktion af JAK2-mutationsbyrden

Patienter med JAK2-V617F-mutation kan have forskellige grader af mutationsbyrde, dvs. forskellige andele af knoglemarvsstamceller, der bærer mutationen. Cytoreduktiv behandling kan reducere mutationsbyrden, hvilket antages at kunne forsinke sygdomsudviklingen og reducere risikoen for komplikationer [1]. Der findes ikke en klar dokumenteret sammenhæng mellem JAK2-mutationsbyrde og risiko for sygdomsprogression eller komplikationer, hvilket er årsagen til, at fagudvalget ikke inkluderede JAK2-mutationsbyrden som effektmål i protokollen. Det er dog en teoretisk plausibel mulighed, at en reduceret JAK2-mutationsbyrde kan forsinke sygdomsudviklingen, og et retrospektivt studie har indikeret en korrelation mellem høj JAK2-mutationsbyrde og øget risiko for at udvikle myelofibrose for patienter med PV [30].

JAK2-mutationsbyrden indgik som effektmål i PROUD/CONTINUATION-PV, og ansøger har således udført en direkte sammenligning af effekten af ropeginterferon-alfa-2b over for hydroxyurea på den gennemsnitlige mutationsbyrde ved forskellige behandlingstidspunkter.

Ved afslutningen af PROUD-PV (12 måneders behandling) var der ikke statistisk signifikant forskel på reduktionen i gennemsnitlig mutationsbyrde mellem behandlingerne. Patienterne behandlet med ropeginterferon-alfa-2b havde en gennemsnitlig mutationsbyrde på 41,9 % (standardafvigelse på 23,5 %) ved baseline, som var reduceret til 30,7 % (standardafvigelse på 22,7 %) efter 12 måneder, og patienterne behandlet med hydroxyurea havde en gennemsnitlig mutationsbyrde på 42,8 % (standardafvigelse på 24,1 %) ved baseline, som var reduceret til 25,9 % (standardafvigelse på 21,5 %) efter 12 måneder.



Ved længere tids behandling i CONTINUATION-PV udviklede mutationsbyrden sig forskelligt. Patienterne behandlet med ropeginterferon-alfa-2b opnåede fastholdelse eller yderligere reduktion af mutationsbyrden til 19,7 % (standardafvigelse på 21,3 %) efter 36 måneder og [REDACTED] efter 60 måneder. Patienterne behandlet med hydroxyurea oplevede modsat, at mutationsbyrden steg efter det initiale fald til hhv. 39,3 % (standardafvigelse på 25,9 %) og [REDACTED] ved 36 og 60 måneder. Mutationsbyrden var statistisk signifikant lavere for patienter behandlet med ropeginterferon-alfa-2b end for patienter behandlet med hydroxyurea efter både 36 og 60 måneder. Der er dermed klinisk dokumentation for, at patienterne opnår en reduktion i mutationsbyrden ved længere tids behandling med ropeginterferon-alfa-2b, hvilket ikke er tilfældet ved behandling med hydroxyurea.

Pegyleret interferon-alfa-2a kan ligeledes sænke JAK2-mutationsbyrden. I MPN-RC-112 opnåede patienterne sammenlignelig reduktion i JAK2-mutationsbyrden fra baseline efter 12 måneders behandling i begge behandlingsarme. Mutationsbyrden faldt yderligere efter 24 måneder i gruppen behandlet med pegyleret interferon-alfa-2a, mens mutationsbyrden var øget til baselineniveau i gruppen behandlet med hydroxyurea, hvilket var samme tendens som observeret i PROUD-PV og CONTINUATION-PV.

Der foreligger endnu ikke studier, der dokumenterer en overlevelsesfordel enten med hensyn til *overall survival* eller transformationsfri overlevelse for patienter, der opnår reduceret mutationsbyrde. Sådanne studier er metodemæssigt og ressourcemæssigt meget krævende på grund af den lange mediane overlevelse ved PV. Da PV-patienter som population dog har let nedsat overlevelse og væsentlig nedsat livskvalitet ved transformation, er der potentielt en gevinst ved optimering af behandlingen, som også er indikeret af ovennævnte observationelle studie [30].

Transformation til akut myeloid leukæmi eller myelofibrose

Ansøger har indsendt et retrospektivt studie (Abu-Zeinah et al. 2021 [31]), hvori risikoen for transition til myelofibrose og samlet overlevelse for alle patienter diagnosticeret med PV på et amerikansk center i perioden 1974-2019 blev opgjort. Patienterne blev inddelt i grupper, ift. hvilken behandling de havde modtaget (pegyleret interferon-alfa, hydroxyurea eller udelukkende venesektion), og derudover blev de inddelt efter, om de var høj- eller lav-risikogruppe. Lav risiko blev defineret som patienter, der var under 60 år og ikke havde haft tromboemboliske hændelser ved diagnosen, hvorimod alle, som var ældre end 60 år ved diagnosen, eller som havde oplevet en tromboembolisk hændelse, tilhørte højrisikogruppen. Medianalderen ved diagnosen var 54 år, og den mediane opfølgningstid var 10 år. Ud af de i alt 470 patienter var den primære behandling pegyleret interferon-alfa for 93 patienter, hydroxyurea for 189 patienter og venesektion for 133 patienter, mens de resterende patienter modtog 'anden cytoreduktiv behandling'. Den største forskel mellem patientgrupperne var, at patienterne primært behandlet med pegyleret interferon-alfa var yngre end de andre patientgrupper (medianalder på 50 år over for 58 år ved hydroxyurea og 54 år ved venesektion). Dette betød, at en væsentlig større andel af patienterne behandlet med pegyleret interferon-alfa tilhørte lav-risikogruppen i forhold til de andre grupper. Øvrige baselinekarakteristika var sammenlignelige mellem grupperne (se Tabel 11 i Bilag 3, afsnit 11).



Data stratificeret efter risikogruppe og primær behandling indikerer, at pegyleret interferon-alfa medførte længere samlet overlevelse og længere tid til transformation til myelofibrose hos patienter i både høj- og lavrisikogruppe. Samlet overlevelse ved 20 år i lavrisikogruppen var hhv. 100 % (pegyleret interferon-alfa), 85 % (hydroxyurea) og 80 % (venesektion), mens de tilsvarende overlevelsesser i højrisikogruppen var 66 % (pegyleret interferon-alfa), 40 % (hydroxyurea) og 14 % (venesektion). Samme mønster er gældende for risikoen for transformation til myelofibrose, hvor den myelofibrosefri-overlevelse i lavrisikogruppen var hhv. 84 %, 65 % og 55 %, og i højrisikogruppen hhv. 89 %, 41 % og 36 %.

Studiet skal tolkes med forsigtighed, da det ikke er et kontrolleret, randomiseret prospektivt studie, men fagudvalget vurderer, at studiets resultater indikerer, at der kan være en værdi i form af en reduceret risiko for på længere sigt at udvikle myelofibrose ved behandling med pegyleret interferon ift. til venesektion og hydroxyurea. Dette understøtter rationalet for at behandle yngre patienter med pegyleret interferon-alfa, da disse patienter forventes at skulle være i behandling i mange år.

7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet har publiceret en [Behandlingsvejledning vedrørende cytoreduktiv behandling af Essentiel Trombocytose og Polycytæmia Vera](#). Behandlingsvejledningen er imidlertid ikke godkendt af Medicinrådet, da den omhandler anvendelse af lægemidler uden for den godkendte indikation. Medicinrådet 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 den nuværende vurdering.



8. 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* [internet]. 2021;(August). Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-021-01401-3>
3. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* [internet]. 2017;129(6):667–79. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-10-695940>
4. Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme. 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* [internet]. 2005;105(7):2664–70. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-09-3426>
7. Them NCC, Bagiński 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. *American Journal of Hematology*. 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 Journal* [internet]. 2018;8(10):4–9. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0133-0>
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 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://nmpn.org/index.php/guidelines/17-nmpn-care-program-2017/file>
11. Medicinrådet. Behandlingsvejledning vedrørende cytoreduktiv behandling af Essentiel Trombocytose og Polycytæmia Vera. 2017;1–41.
12. Barbui T, de Stefano V, Ghirardi A, Masciulli A, Finazzi G, Vannucchi AM. Different effect of hydroxyurea and phlebotomy on prevention of arterial and venous



- thrombosis in Polycythemia Vera. *Blood Cancer Journal* [internet]. 2018;8(12). Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0161-9>
13. Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, Finazzi MC, Masciulli A, Carobbio A, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *Am J Hematol*. 2017;92(11):1131–6.
 14. 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. *Leukemia Research* [internet]. 2014;38(10):1177–83. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.06.019>
 15. 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* [internet]. 2008;112(8):3065–72. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-03-143537>
 16. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshour 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5418–24.
 17. 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. *The Lancet Haematology*. 2020;7(3):e196–208.
 18. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2015;126(15):1762–9.
 19. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2015;126(15):1762–9.
 20. Gavini DR, Salvi DJ, Shah PH, Uma D, Lee JH, Hamid P. Non-melanoma Skin Cancers in Patients on Hydroxyurea for Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8):e16978.
 21. 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.
 22. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):22–33.



23. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshoury T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood*. 2013;122(6):893–901.
24. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Haematology* [internet]. 2017;4(4):e165–75. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30030-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30030-3)
25. Crisà E, Cerrano M, Beggiato E, Benevolo G, Lanzarone G, Manzini PM, et al. Can pegylated interferon improve the outcome of polycythemia vera patients? *Journal of Hematology and Oncology* [internet]. 2017;10(1):4–7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-017-0395-1>
26. Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leukemia Research* [internet]. 2013;37(9):1041–5. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2013.06.012>
27. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M, et al. A phase II trial of pegylated interferon α -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: Feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer*. 2006;106(11):2397–405.
28. Mazza GL, Mead-Harvey C, Mascarenhas J, Yacoub A, Kosiorek HE, Hoffman R, et al. Symptom burden and quality of life in patients with high-risk essential thrombocythaemia and polycythaemia vera receiving hydroxyurea or pegylated interferon alfa-2a: a post-hoc analysis of the MPN-RC 111 and 112 trials. *The Lancet Haematology* [internet]. 2022;9(1):e38–48. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00343-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00343-4)
29. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A, et al. A Randomized, Phase 3, Trial of Interferon- α versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Blood* [internet]. 2022; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35007321>
30. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Pereira A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, Martínez-Avilés L, et al. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol*. 2014;89(5):517–23.
31. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, Hoberman G, Jaber D, Savage N, et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia*. 2021;35(9):2592–601.



9. 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 <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Annette Johansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. maj 2022	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 8. Vurdering af risiko for bias i Gisslinger et al. 2020, PROUD-PV og CONTINUATION-PV, NCT01949805 og NCT02218047

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen ved indgangen til PROUD-PV blev foretaget centralt vha. en randomiseringsliste genereret i Statistical Analysis System (SaS) version 9.3.
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Studiet var open-label. Både patienter og investigatorer vidste derfor, om de modtog ropeginterferon-alfa-2b eller hydroxyurea. Det kan have haft betydning for indrapportering af uønskede hændelser og patientrapporteret livskvalitet. Samtidig kan det have haft betydning for fortsættelsen i CONTINUATION-PV, hvor væsentlig flere patienter valgte ikke at fortsætte i hydroxyurea-armen.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektanalyserne er baseret på alle patienter med målinger ved de pågældende opfølgningstidspunkter. Patienter, der havde ophørt med behandlingen uanset årsag, blev medtaget i analyserne som ikke-respondere.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiet var open-label. Der blev foretaget flere foranstaltninger for at minimere bias. Blodprøveværdier blev målt på et centralt laboratorium, der ikke vidste hvilken behandling, patienterne havde modtaget, og miltstørrelsen blev målt ved CT/MRI, hvor den resulterende miltstørrelse er uafhængig af operatøren.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der er data tilgængelige for alle effektmål, og data er analyseret i henhold til analyseplanen.
Overordnet risiko for bias	Høj	Der er høj risiko for bias, ifm. at patienterne vidste, om de modtog ropeginterferon-alfa-2b eller hydroxyurea, hvilket kan have påvirket de selvrapporterede effektmål, hovedsageligt uønskede hændelser og livskvalitet.



Table 9. Vurdering af risiko for bias i Mascarenhas et al. 2022, MPN-RC-112, NCT01259856

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Patienterne blev randomiseret 1:1 vha. et centraliseret management website.
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Studiet var open-label. Både patienter og investigatorer vidste derfor, om de modtog pegyleret interferon-alfa-2a eller hydroxyurea. Det kan have haft betydning for indrapportering af uønskede hændelser og patientrapporteret livskvalitet.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektanalyserne er baseret ITT-populationerne.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiet var open-label. Respons blev bedømt af en central komité, der ikke vidste hvilken behandling, patienterne havde modtaget.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Der er data tilgængelige for alle effektmål. For mange af effektmålene er data rapporteret samlet for PV og essentiel trombocytose. Derfor er der nogen risiko for, at resultater fra patienter med essentiel trombocytose systematisk kan have påvirket de samlede resultater.
Overordnet risiko for bias	Høj	Der er høj risiko for bias, ifm. at patienterne vidste, om de modtog pegyleret interferon-alfa-2a eller hydroxyurea, hvilket kan have påvirket de selvrappede effektmål, hovedsageligt uønskede hændelser og livskvalitet.



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – ropeginterferon-alfa-2b sammenlignet med hydroxyurea til behandling af polycytæmia vera

Tabel 10. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Rpeginterferon-alfa-2b	Hydroxyurea	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)			
Tromboemboliske hændelser, 60 måneders opfølgning													
1	RCT	Alvorligt ^a	Alvorligt ^b	Ingen	Alvorligt ^c	Ingen	127	127			⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK	
Livskvalitet													
Data for effektmålet er ikke opgjort i henhold til protokollen												Ikke relevant	KRITISK
Bivirkninger, 60 måneders opfølgning													
1	RCT	Alvorligt ^a	Alvorligt ^b	Ingen	Meget alvorligt ^d	Ingen	127	127			⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK	
Komplet hæmatologisk respons, 60 måneders opfølgning													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Ropeginterferon -alfa-2b	Hydroxyurea	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Alvorligt ^a	Alvorligt ^b	Ingen	Alvorligt ^c	Ingen	95	75			⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^d Der er nedgraderet to niveauer, da der ikke er udregnet konfidensintervaller for estimaterne, og de potentielt kan være meget brede og indeholde både positive og negative konklusioner.

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Bilag 3: Baselinekarakteristika for patientgrupperne i Abu-Zeinah et al. 2021

Tabel 11: Baselinekarakteristika for patientgruppen i Abu Zeinah et al. 2021

	Samlet population (n = 470)	Venesektion (n = 133)	Interferon-alfa (n = 93)	Hydroxyurea (n = 189)	Anden behandling (n = 55)
Alder, median (range)	54 år (20-94)	54 år (20-94)	50 år (26-82)	58 år (22-84)	52 år (20-91)
Køn, kvinde	49 %	41 %	46 %	54 %	53 %
Etnicitet					
Kaukasisk	86 %	88 %	93 %	82 %	83 %
Asiatisk, afrikansk eller latinamerikansk	10 %	10 %	5 %	14 %	8 %
Anden	4 %	3 %	2 %	4 %	8 %
Kardiovaskulære risikofaktorer	21 %	10 %	27 %	26 %	24 %
Tidligere tromboser	14 %	11 %	12 %	16 %	15 %
Høj risiko iflg. ELN-kriterier	44 %	42 %	24 %	56 %	45 %
JAK2-V617F positive	98 %	96 %	99 %	99 %	100 %
Diagnoseår, median (range)	2005 (1966-2019)	2008 (1986-2019)	2005 (1982-2019)	2004 (1966-2018)	2004 (1986-2018)
Opfølgningstid, median (range)	10 år (0-45)	5 år (0-32)	13 år (1-35)	11 år (0-45)	9 år (1-32)
Tid fra diagnose til opstart af cytoreduktiv behandling, median (range)	1 år (0-30)	Ikke relevant	1 år (0-15)	1 år (0-26)	1 år (0-30)
Behandlingsvarighed, median (range)	4 år (0-28)	4 år (0-28)	5 år (1-26)	5 år (0-26)	3 år (1-15)

ELN = European LeukemiaNet