

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	ID2025_069
Handelsnavn (virkestoff)	Besremi (ropeginterferon alfa-2b)
Virkningsmekanisme	Alfainterferon tilhører klassen med type I-interferoner, som viser cellulær effekt ved å binde seg til en transmembranreseptor som kalles alfainterferonreseptor (IFNAR). Bindingen til IFNAR igangsetter en nedstrøms signalkaskade gjennom aktivering av kinaser, særlig Janus kinase 1 (JAK1) og tyrosinkinase 2 (TYK2) og signaltransduser og aktivering av transkripsjonsproteiner (STAT). Nukleær translokasjon av STAT-proteiner kontrollerer distinkte genuttrykksprogrammer og oppviser ulike cellulære effekter. Det er vist at alfainterferon har en hemmende effekt på proliferasjonen av hematopoietiske og fibroblast progenitorceller i beinmargen og motvirker virkningen av vekstfaktorer og andre cytokiner som har en rolle i utviklingen av myelofibrose. Disse effektene kan være involvert i de terapeutiske effektene av alfainterferon ved polycytemia vera (PV). Det er også vist at alfainterferon kan redusere byrden av det muterte JAK2V617F-allelet hos pasienter med PV.
Regulatorisk status	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon for et kjent virkestoff (<i>off-label</i> bruk). Det er ikke søkt om markedsføringstillatelse (MT) for dette bruksområdet i Europa. Legemiddelet er markedsført i Norge/EU som monoterapi hos voksne til behandling av polycytemia vera (PV) uten symptomatisk splenomegali, og er besluttet innført (28.04.2025) i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum til dette bruksområdet (ID2017_097).
Foreslått bruksområde	Til behandling av essensiell (primær) trombocytose (ET)
Forventet dosering	I den ene av studiene det vises til i forslaget (ROP-ET), er det tilgjengelig informasjon¹ om at doseringen er 125 µg ropeginterferon alfa-2b per subkutane injeksjon administrert hver 2. uke, men med mulighet for oppjustering av dosen til 250 eller maksimalt 500 µg hver 2. uke, hvis behov. Etter 12 måneders behandling kan doseringsintervallet justeres til hver 4. uke basert på ansvarlig leges vurdering. Behandlingen gis i opptil 36 måneder (3 år). I den andre studien det henvises til (SURPASS-ET), er det tilgjengelig informasjon² om at startdosen er 250 µg ropeginterferon alfa-2b administrert subkutan (uke 0), med opptrapping til 350 µg (uke 2) og deretter til 500 µg (uke 4). Den høyeste dosen benyttes som vedlikeholdsdose og gis hver 2. uke (Q2W). Behandlingen gis i 12 måneder (hovedstudien), men med mulighet for videre deltakelse og behandling i en forlengelsesstudie. De aktuelle doseringene synes å være delvis i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen til Besremi for behandling av PV, der

¹ ROP-ET: a prospective phase III trial investigating the efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in essential thrombocythemia patients with limited treatment options. Ann Hematol 2024; 103(7): 2299-2310. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38438627/>. Se også [NCT06514807](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06514807)

² Mesa R, Komatsu N, Gill H, Jin J, Lee SE, Hou HA, et al. MPN-545 Surpass-ET: Ropéginterferon Alfa-2b (P1101) vs. Anagrelide as Second Line Therapy in Essential Thrombocythemia. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2022;22(Supplement 2):S342. DOI: 10.1016/S2152-2650(22)01468-9.

	anbefalt startdose i titreringsfasen er 100 µg ropeginterferon alfa-2b, med en gradvis økning med 50 µg hver 2. uke til stabilisering av hematologiske parametere er oppnådd. Maksimal anbefalt enkelt dose er 500 µg injisert hver 2. uke. For vedlikeholdsfasen anbefales en stabil dosering med et administreringsintervall på 2 uker i minst 1,5 år. Etter det kan dosen tilpasses og/eller administreringsintervallet forlenges opptil hver 4. uke etter pasientens behov. Legemiddelet administreres subkutan. Kliniske fagekspertter som har gitt innspill til denne saken, opplyser at erfaring fra klinisk praksis med peginterferon alfa-2a (Pegasys) tilsier at behov for dosering med peginterferon alfa-2b (Besremi) trolig vil være lavere enn dagens anbefalinger.
Forslag	Forslag om nasjonal metodevurdering
Innsendt av	Bjørn Tore Gjertsen, Seksjon for blodsykdommer ved Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen
Bakgrunn ^{3 4}	Essensiell trombocytose (ET) er en kronisk, malign myeloproliferativ sykdom som tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier (MPN), og som også omfatter bl.a. polycytemia vera (PV) og primær myelofibrose (PMF). Dette er klonale sykdommer som oppstår i pluripotente hematopoietiske stamceller, og gir en uregulert økning i antallet røde blodceller (erytrocytter), hvite blodceller (leukocyter) eller blodplater (trombocyter), alene eller i kombinasjon. Sykdommene medfører hos de fleste økt risiko for arterielle og venøse tromboter, men også utvikling av beinmargsfibrose, splenomegali, ekstramedullær hematopoiese og transformasjon til akutt myelogen leukemi (AML) hos en mindre andel av pasientene. Det er stor variasjon mellom de tre sykdommene, med lavest risiko for transformasjon ved ET. Sykdommene er også ledsaget av kronisk inflammasjon med varierende symptomatologi, som hos noen pasienter gir betydelig nedsatt livskvalitet. ET er assosiert med ulike somatiske (driver) genmutasjoner, der den vanligste er Janus kinase 2 (JAK2)-mutasjon (55 %), andre er calreticulin (CALR) (30 %) og trombopoietin reseptor (MPL) (5 %). Ved ET vil JAK2-mutasjon ofte være assosiert med høyere forekomst av trombose og økt tendens til transformasjon. CALR-mutasjon ved ET ses ofte hos yngre pasienter og med høye platetall, men mindre risiko for trombose. Hos noen pasienter med klinisk bilde og funn i blod og beinmarg som ved myeloproliferativ sykdom, påvises ingen driver-mutasjon. Disse pasientene kalles trippelnegative. Trippelnegativ myelofibrose har høyere risiko for progresjon til akutt leukemi sammenliknet med MF med driver-mutasjon. Ved ET er det ca. 10 % av pasientene som er trippelnegative. ET er en sjelden tilstand, med rundt 1 nytt tilfelle per 100 000 innbyggere per år, noe som tilsvarer om lag

³ Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 28.03.2025). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram> (se kap. 6. Myeloproliferative neoplasier [MPN])

⁴ Norsk elektronisk legemiddelhåndbok (NEL). Trombocytose, essensiell [nettdokument] (sist revidert 23.08.2025). Norsk helseinformatikk AS. Tilgjengelig fra: [Trombocytose, essensiell - NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok](#).

	50 nye pasienter årlig i Norge. Median alder ved diagnose er 60 år, men opptil 20 % av pasientene debuterer med sykdom før 40 års alder. Alle pasienter med MPN skal risikostratifiseres før oppstart av behandling. Risikoklassifiseringen ved ET predikerer først og fremst risikoen for tromboemboliske komplikasjoner, og pasientene kategoriseres i risikogruppene veldig lav, lav, intermediær eller høyrisiko. Pasienter med ET har tilnærmet lik overlevelse som normalbefolkningen. Hos noen få pasienter ser man, mange år etter diagnose, overgang til sekundær MF (post-ET MF) og eventuelt sekundær AML, men risikoen er relativt lav. Dagens behandling av ET er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer⁵, sist faglig oppdatert i mars 2025. Behandlingsmålet er å redusere arterielle og venøse trombotiske komplikasjoner, unngå blødning, samt redusere symptomene. Cytoreduktiv behandling anbefales til pasienter med intermediær og høy risiko, og til lavrisiko pasienter med mikrovaskulære symptomer, JAK2-mutasjon, kardiovaskulære risikofaktorer eller ved leukocytose. Til pasienter yngre enn 60-65 år er interferon-alfa førstevalg, mens hydroksyurea (hydroksykarbamid) eller anagrelid er andrevalg. Til pasienter eldre enn 60-65 år er hydroksyurea førstevalg, mens interferon-alfa eller anagrelid er andrevalg. Intermitterende busulfan (tabletter) er tredjevalg hos eldre pasienter som er resistente eller intolerante for annen behandling. Handlingsprogrammet trekker fram peginterferon alfa-2a (Pegasys) som en aktuell interferon alfa-behandling i norsk klinisk praksis. Dette bekreftes også av kliniske fageksperter som har gitt innspill til denne saken. Også ropeginterferon alfa-2b (Besremi) blir nevnt i handlingsprogrammet, men denne har MT for PV og ble nylig besluttet innført i norsk klinisk praksis til dette bruksområdet (ID2017_097). Det pågår en åpen, enarmet, fase III-studie (ROP-ET)⁶ (NCT06514807) som undersøker effekt og sikkerhet av ropeginterferon alfa-2b hos pasienter med ET, og som er intolerante, resistente eller på annen måte er uegnet for dagens behandlingsalternativer (n=117). Primært endepunkt er et komposittendepunkt, med en kombinasjon av respons på hematologiske parametere og sykdomsrelaterte symptomer, i henhold til modifiserte European LeukemiaNet (ELN)-kriterier. Sekundære endepunkter inkluderer forbedringer i symptomer og livskvalitet, molekylær respons og sikkerhetsprofil (bivirkninger). Studien gjennomføres i regi av AOP Orphan Pharmaceuticals og pågår i flere europeiske land. Den er estimert avsluttet i mars 2028. Studiedata (effekt og sikkerhet) er så langt ikke publisert.
--	---

⁵ Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 28.03.2025). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram> (se kap. 6. Myeloproliferative neoplasier [MPN])

⁶ ROP-ET: a prospective phase III trial investigating the efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in essential thrombocythemia patients with limited treatment options. Ann Hematol 2024; 103(7): 2299-2310. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38438627/>. Se også [NCT06514807](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06514807)

	Det pågår også en annen fase III-studie, SURPASS-ET⁷ (NCT04285086); en åpen, randomisert og aktiv kontrollert studie som sammenlikner effekt, sikkerhet og tolerabilitet av ropeginterferon alfa-2b mot anagrelid som 2. linjebehandling hos pasienter med høyrisiko ET, og som er resistente eller intolerante overfor hydroksyurea (n=174). Studien gjennomføres i regi av PharmaEssentia, og pågår i Nord-Amerika og flere land i Asia. Den er estimert avsluttet i august 2029. Studiedata (effekt og sikkerhet) er så langt ikke publisert. I tillegg pågår det en multisenter, åpen, enarmet, fase II-studie som undersøker effekt, sikkerhet og tolerabilitet av ropeginterferon alfa-2b hos pasienter med ET (EXCEED-ET/A22-301) (NCT05482971)⁸ (n=91). Studien gjennomføres i regi av PharmaEssentia og pågår i Nord-Amerika. Den er estimert avsluttet i mars 2027. Studiedata (effekt og sikkerhet) er så langt ikke publisert.
Preliminær PICO⁹	P: I tråd med endelig godkjent indikasjon, dersom firma på et tidspunkt søker om indikasjonsutvidelse. I: Besremi (ropeginterferon alfa-2b) brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen for angjeldende bruksområde. C: Dagens standardbehandling, i henhold til nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer. O: Sykdomsspesifikke (hematologiske) effektparametere, helserelatert livskvalitet og ressursbruk.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder behandling med ropeginterferon alfa-2b utenfor godkjent indikasjon (<i>off-label</i> bruk). Legemiddelet er markedsført i Norge til behandling av voksne pasienter med polycytemia vera (PV) uten symptomatisk splenomegali, og ble relativt nylig besluttet innført i norsk klinisk praksis til dette bruksområdet etter flere runder med prisforhandlinger. DMP har gjort et litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelle tidligere metodevurderinger på området. - Det ble ikke identifisert noen tidligere gjennomførte nasjonale metodevurderinger for essensiell (primær) trombocytose, men det foreligger en tidligere metodevurderinger innenfor et beslektet terapiområde; ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) - Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK-hemmer-naive pasienter. Metoden ble besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum (26.09.2022).

⁷ SURPASS-ET: phase III study of ropeginterferon alfa-2b versus anagrelide as second-line therapy in essential thrombocythemia. Future Oncol. 2022;18(27):2999-3009. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35924546/>. Se også [NCT04285086](#)

⁸ Verstovsek S, Mesa R, Mascarenhas J, Tashi T, Shih W, Sato T, et al. MPN-546 A Single-Arm Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Ropeginterferon alfa-2b-njft (P1101) in North American Adults With Essential Thrombocythemia. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2022;22(Supplement 2):S342-S3. DOI: 10.1016/S2152-2650(22)01469-0. Se også [NCT05482971](#)

⁹ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

	- Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt eller relevante systematiske oversikter ble identifisert. - Det er identifisert tre pågående kliniske studier med ropeginterferon alfa-2b ved aktuell indikasjon (ET). To av disse er fase III-studier (ROP-ET og SURPASS-ET), som også forslagsstiller viser til, mens den tredje er en fase II-studie (EXCEED ET/A22-301). Det foreligger på nåværende tidspunkt ingen publiserte kliniske data (effekt og sikkerhet) fra disse studiene. DMP mener at SURPASS-ET-studien framstår som den mest relevante kilden for å informere om forventet nytte av behandlingen sammenliknet med dagens behandling. Studien er en internasjonal, multisenter, åpen, randomisert og aktiv kontrollert fase III-studie som sammenlikner effekt, sikkerhet og tolerabilitet av ropeginterferon alfa-2b mot anagrelid som 2. linjebehandling hos pasienter med høyrisiko ET, og som er resistente eller intolerante overfor hydroksyurea (n=174). DMP mener at ROP-ET- og EXCEED ET-studiene begge er lite egnet til å informere om forventet nytte av behandlingen sammenliknet med dagens behandling, ettersom studiene ikke har noen kontrollarm. Enarmede studier kan f.eks. ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	Forslaget beskriver et medisinsk behov, men DMP mener det er nødvendig å belyse prioriteringskriteriene ved anmodet bruk. Det foreligger p.t. ikke klinisk dokumentasjon som er egnet for en metodevurdering. Det pågår imidlertid en klinisk studie som kan danne grunnlaget for en metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse på et senere tidspunkt, dvs. når kliniske data fra studien foreligger (ROP-ET-studien). Studien er forventet avsluttet i desember 2027. Det pågår også en klinisk studie som kan danne grunnlaget for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), også det på et senere tidspunkt når kliniske data fra studien foreligger, men dette fordrer at behandlingen vil gis som andrelinjebehandling (SURPASS-ET-studien). Studien er forventet avsluttet i august 2029. DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering på nåværende tidspunkt i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker.

Versjonslogg*

Dato	Hva
04.11.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.