

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	ID2025_070
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 gravide med kronisk myelogen leukemi (KML)
Forventet dosering	Ikke kjent, ettersom det ikke er identifisert relevante (pågående) kliniske studier innenfor dette bruksområdet. I nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer er det riktignok opplysninger om en fase II-studie (BosuPeg)¹, som undersøker behandling med bosutinib gitt i kombinasjon med ropeginterferon alfa-2b versus behandling med bosutinib monoterapi. I studien ble det benyttet 50 µg ropeginterferon alfa-2b subkutant hver 2. uke. Studien er avsluttet (desember 2024), men studieresultater (effekt og sikkerhet) er så langt ikke publisert. DMP har ikke informasjon om hvilken dosering som vil kunne være aktuell ved bruk av ropeginterferon alfa-2b som monoterapi. Anbefalt startdose av Besremi for behandling av polycytemia vera (PV) er 100 µg ropeginterferon alfa-2b i titreringsfasen, med en gradvis økning med 50 µg hver 2. uke til stabilisering av hematologiske parametere er oppnådd. Maksimal anbefalt enkeltdose 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 subkutant.
Forslag	Forslag om nasjonal metodevurdering

¹ Long-acting low dose ropeginterferon for chronic myeloid leukemia treated with bosutinib from diagnosis (BosuPeg). Se ClinicalTrials.gov [NCT03831776](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03831776)

Innsendt av	Bjørn Tore Gjertsen, Seksjon for blodsykdommer ved Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen
Bakgrunn^{2 3}	Kronisk myelogen leukemi (KML) er en type blodkreft karakterisert ved ukontrollert vekst av myeloide celler i beinmargen og opphopning av disse cellene i blodet. Over 90 % av pasientene har det såkalte Philadelphia-kromosomet (Ph), som oppstår ved en translokasjon. Dette fører til dannelsen av et hybridgen/onkogen (BCR-ABL1) som koder for fusjonsproteinet bcr-abl, som har høy tyrosinkinase-aktivitet. Dannelsen av onkogenet BCR-ABL er nødvendig og tilstrekkelig for å utvikle KML. Årsak til kromosomforandringen er ukjent. En liten andel pasienter med KML mangler Philadelphia-kromosomet, men har likevel hybridgenet BCR-ABL1 i leukemicellene. KML er en sjelden sykdom, og det diagnostiseres omtrent 50 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er knapt 1:100 000 og er høyest omkring 60 års alder (dvs. over fertil alder). Klinisk fagekspert som har gitt innspill til denne saken, opplyser at det de siste 10-15 årene er behandlet om lag 12-15 gravide KML-pasienter ved Oslo universitetssykehus (OUS). KML utgjør omtrent 6 % av det totale antallet leukemier. Dagens behandling av KML er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist faglig oppdatert i mars 2025. Tradisjonelt ble KML inndelt i tre faser, men sykdommen deles nå kun inn i kronisk fase (blastandel <20 %) og blastfase. Enkelte pasienter debuterer i blastfase, som oftest oppfattes som en akutt leukemi. Behandling av KML går ut på å hemme tyrosinkinase-aktiviteten til bcr-abl-proteinet med såkalt tyrosinkinase-hemmere (TKI). Behandling med TKI bør startes så raskt som mulig, selv hos symptomfrie pasienter. Målet med behandlingen er først og fremst å hindre progresjon av sykdommen og å opprettholde god livskvalitet med lang overlevelse. De fleste pasienter vil måtte behandles livslangt med TKI. Førstelinjebehandling er imatinib (førstegenerasjons TKI), eller dasatinib, nilotinib eller bosutinib (annengenerasjons TKI; 2TKI). I 2. linje kan også askiminib benyttes. I tillegg kan ponatinib (tredjegerasjons TKI, 3TKI) benyttes. Allogen stamcelle-transplantasjon er en mulighet som kan kurere KML, men dette er en behandling som kan ha svært alvorlige bivirkninger og benyttes derfor generelt kun i tilfeller der den medikamentelle behandlingen svikter, eller ved debut av sykdommen i blastfase. Andre behandlingsalternativer som kort omtales i nasjonalt handlingsprogram er interferon (IFN) og pegylert interferon. IFN kan prøves ved svikt på TKI, men sjansen for god respons er angitt å være meget lav. Pegylert interferon kan potensielt bli et tilleggsmedikament til TKI hos pasienter med KML i kronisk fase, men behandlingen anses fortsatt som eksperimentell. Handlingsprogrammet omtaler ikke ropeginterferon alfa-2b spesifikt.

² 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. 10 Kronisk myelogen leukemi [KML]).

³ Norsk elektronisk legemiddelhåndbok (NEL). Kronisk myelogen leukemi (KML) [nettdokument] (sist revidert 21.02.2024). Norsk helseinformatikk AS. Tilgjengelig fra: [Kronisk myelogen leukemi \(KML\) - NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok](#)

	TKler er teratogene, embryotoksiske og gjenfinnes i brystmelk. Medikamentene er derfor stort sett kontraindisert under graviditet og ved amming. Det opplyses i nasjonalt handlingsprogram at interferon-behandling er et alternativ dersom man må behandle KML under graviditet, men denne anbefalingen har lav evidensgrad (evidensgrad D). Et typisk trekk ved kliniske legemiddelutprøvinger er at kvinner som er gravide eller som ammer ikke inkluderes i de kliniske studiene. Dette er også tilfelle for BosuPeg-studien, der behandling med ropeginterferon alfa-2b blir gitt i tillegg til bosutinib. Gravide kvinner er heller ikke inkludert i pivotalstudien som ligger til grunn for markedsførings-tillatelsen (MT) til Besremi (ropeginterferon alfa-2b) (annen indikasjon). I utredningsrapporten (EPAR) fra EMA⁴ knyttet til MT for Besremi, er det informert om at reproduksjons- og utviklingsstudier ikke er utført med dette legemiddelet. Det er imidlertid vist til at alfainterferon er abortfremkallende hos primater, og det forventes at ropeginterferon alfa-2b har en liknende effekt. Det er ikke kjent om virkestoffet i dette legemidlet blir skilt ut i melk i forsøksdyr eller hos mennesker. Den generelle anbefalingen er derfor at legemiddelet ikke anbefales brukt under graviditet, og at fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med ropeginterferon alfa-2b. Dette gjenspeiler seg også i preparatomtalen til Besremi.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder behandling med ropeginterferon alfa-2b utenfor godkjent indikasjon (off-label 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 dokumentasjons-omfanget for metoden, inkludert eventuelle tidligere metodevurderinger på området. - Det ble identifisert tidligere gjennomførte nasjonale metodevurderinger innen terapiområdet KML, men ingen som anses relevante for denne saken. - Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt eller relevante systematiske oversikter ble identifisert. - Det ble ikke identifisert pågående studier med ropeginterferon alfa-2b ved KML i litteratursøket. - Det er identifisert en såkalt «<i>case report</i>» fra Sør-Korea som omhandler behandling med ropeginterferon alfa-2b ved polycytemia vera (PV) under samtidig graviditet. Det foreligger også referat/highlights fra MPN Asia 2025 symposiet hvor denne bruken blir omtalt. Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer omtaler behandling med ropeginterferon alfa-2b ved KML som eksperimentell.

⁴ European Medicines Agency (EMA): Assessment report - Besremi (ropeginterferon alfa-2b). EMEA/H/C/004128/0000. (13.12.2018). Tilgjengelig fra: [Besremi, INN-ropeginterferon alfa-2b](#)

	Det er identifisert en avsluttet fase II-studie som sammenlikner kombinasjonen bosutinib + ropeginterferon alfa-2b versus bosutinib monoterapi ved aktuelt terapiområde (KML) (BosuPeg-studien). Studien inkluderer ikke gravide kvinner. Det foreligger på nåværende tidspunkt ingen publiserte kliniske data (effekt og sikkerhet) fra denne studien. I preparatomtalen til Besremi (ropeginterferon alfa-2b) er legemiddelet frarådet brukt til gravide: «Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av alfainterferoner hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Ropeginterferon alfa-2b kan ha samme effekt, Besremi er derfor ikke anbefalt under graviditet og til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon». På bakgrunn av ovennevnte forhold, og med utgangspunkt i manglende dokumentasjon for bruk av ropeginterferon alfa-2b i sin alminnelighet ved KML, mener DMP at det ikke er grunnlag for å gjennomføre en metodevurdering ved foreslått bruksområde.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	Forslaget beskriver et medisinsk behov, om enn begrenset. Det foreligger imidlertid ikke klinisk dokumentasjon som er egnet til en metodevurdering. DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering 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 indikasjonssordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	