

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt sowie Ausmaß des Zusatznutzens - Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Molekulare Struktur von Ropeginterferon alfa-2b	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HU	Hydroxyurea
IFN- α	Interferon alfa
IRF-9	<i>Interferon Regulatory Factor 9</i>
JAK1	Janus-Kinase 1
MAP	<i>Mitogen-activated protein</i>
MF	Myelofibrose
mPEG	Methoxypolyethylenglykol
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PV	Polycythaemia vera
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
TYK2	<i>Tyrosine Kinase 2</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Anschrift:	Wilhelminenstraße 91/II f A - 1160 Wien

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dieter Hruschka
Position:	Senior Manager Market Access
Adresse:	AOP Orphan Pharmaceuticals Germany AG Fraunhoferstrasse 11 85737 Ismaning
Telefon:	+49 (0)151 4144 1986
Fax:	-
E-Mail:	dieter.hruschka@aoporphan.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Anschrift:	Wilhelminenstraße 91/II f A - 1160 Wien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

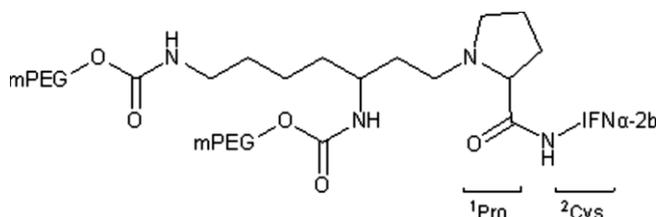
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ropeginterferon alfa-2b (Pegyliertes Prolin-Interferon alfa-2b)
Handelsname:	Besremi®
ATC-Code:	L03AB15

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ropeginterferon alfa-2b (pegyliertes Prolin-Interferon alfa-2b) ist ein aus *Escherichia coli* rekombinant gewonnenes monopegyliertes humanes Interferon alfa-2b mit dem Zusatz von Prolin am N-Terminus (Peg-P-INF-alfa-2b). Die verzweigte Methoxypolyethylenglykol (mPEG)-Einheit ist kovalent an den N-Terminus des Interferons konjugiert, wodurch dessen pharmakologische Eigenschaften verbessert werden. Es weist dadurch eine bessere Verträglichkeit auf und hat zudem eine längere Halbwertszeit, was zu einer anhaltenden Wirkung führt und je nach Therapieverlauf eine zweiwöchentliche bis monatliche Applikation erlaubt (Abbildung 1-1).

Abbildung 1-1: Molekulare Struktur von Ropeginterferon alfa-2b



mPEG = Methoxypolyethylenglykol, Pro = Prolin, Cys = Cystein, INFα-2b = Interferon alfa-2b.

Ropeginterferon alfa-2b gehört zur Substanzklasse der Interferone. Interferone sind körpereigene Zytokine, die vielfältige und abhängig vom Zelltyp zum Teil konträre

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

biologische Aktivitäten vermitteln. Sie entfalten ihre Wirkung durch die Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzelle und leiten damit eine komplexe Kaskade intrazellulärer Reaktionen ein, die zur Expressierung zahlreicher Interferon-induzierter Genprodukte und Marker führt.

Die Bindung von Interferon alfa (IFN- α) an den spezifischen Typ I IFN-Rezeptor bewirkt über die Aktivierung der Januskinase 1 (JAK1) und der Tyrosinkinase 2 (TYK2) eine intrazelluläre Heterodimerisierung von Signal-Transduktoren und -Aktivatoren der Transkription (STAT1 und STAT2) und führt über die Involvierung von p48/IRF-9 zur Transkription antiproliferativer und proapoptischer Gensequenzen. Dadurch werden im Wesentlichen immunstimulierende, antivirale, antiproliferative und antitumorale Prozesse ausgelöst. Über die Aktivierung anderer STAT- oder STAT-unabhängiger Signalwege, wie z.B. durch die *MAP (mitogen-activated protein)*-Kinase-Signaltransduktion können wiederum andere Zellantworten bewirkt werden.

In Deutschland sind mit Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, HU) und Ruxolitinib im Anwendungsgebiet nur zwei Arzneimittel spezifisch zur Behandlung von Polycythaemia vera arzneimittelrechtlich zugelassen.

Hydroxycarbamid ist ein Zytostatikum, das empfohlen wird, wenn Aderlässe in kurzen Abständen notwendig sind, bzw. eine Progression der Myeloproliferation und/oder ein hohes Thromboserisiko aufgrund hoher Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen vorliegen. Die zytoreduktive Wirkung von Hydroxycarbamid beruht auf der Inhibition der Ribonukleotid-Reduktase und damit auf einer unspezifischen Hemmung der Zellteilung proliferierender Zellen. Neben den Zielzellen werden dabei auch verschiedene regenerative Gewebe angegriffen. Deshalb ist die Behandlung mit Hydroxycarbamid mit den typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wie Knochenmarks suppression, Haarausfall und gastrointestinalen Symptomen assoziiert. Zudem gibt es Anhaltspunkte wonach HU die Anhäufung von Mutationen in der DNA beschleunigt und hierdurch das Risiko für eine Transformation zur Myelofibrose (MF) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) steigt.

Daneben wurde auch bereits gezeigt, dass es bei längerer Behandlung mit HU auch zu anderen sekundären bösartigen Neubildungen kommt (besonders dominant darunter Hautkrebs). Außer diesen reinen Assoziationen wurde in einer vergleichenden Kohortenstudie eine statistisch signifikant erhöhte Rate der sekundären bösartigen Neubildungen unter HU (sowohl unter Einbezug der AML, als auch ohne die AML) im Vergleich zu Interferon-Behandlung festgestellt.

Neben diesen Neubildungen im Zusammenhang mit HU sind insbesondere das vermehrte Auftreten von Hauttoxizitäten bei längerer HU-Behandlung bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zu nennen. Darunter sind Ulcera des Beins, aktinische Keratose, Phototoxizität, Alopezie, Hyperpigmentierung, Pseudo-Dermatomyositis und Erythrodermie zu nennen. Es liegen mittlerweile die Ergebnisse mehrerer retro- aber auch prospektiver Kohortenstudien vor, die die Häufigkeit des Auftretens dieser stigmatisierenden und z.T. schweren Ereignisse bei diesen Patienten im Zusammenhang mit längerer HU-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit einer Häufigkeit von zwischen 43 % bis zu 60 % angeben. Wobei in diesen neueren Arbeiten auch gezeigt werden konnte, dass es sich dabei nicht um im Verlaufe der Grunderkrankung PV im Verlauf ohnehin auftretende Ereignisse handelt, wie bis vor wenigen Jahren überwiegend angenommen wurde, sondern diese unter HU-Behandlung statistisch signifikant deutlich häufiger als unter anderen Behandlungen auftreten.

Ruxolitinib ist zugelassen als Zweitlinientherapie bei Patienten mit PV, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind. Ruxolitinib ist ein Januskinase-Inhibitor, der direkt in den JAK/STAT-Signalweg der Zelle eingreift. Durch die selektive Inhibierung der Kinasen JAK1 und JAK2 wirkt Ruxolitinib gezielt der pathologischen Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs entgegen. Die unkontrollierte Myeloproliferation wird gehemmt und die übermäßige Zytokin-Produktion sowie das krankhaft gesteigerte Zytokin-Signaling blockiert. Ropeginterferon alfa-2b wirkt über die Aktivierung unterschiedlicher intrazelluläre Signalkaskaden infolge seiner Bindung an den Interferon-Rezeptor und löst dadurch verschiedene immunstimulierende, antiproliferative und antitumorale Prozesse aus. Der genaue Wirkmechanismus von Ropeginterferon alfa-2b bei myeloproliferativen Neoplasien ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Auf Basis der bekannten biologischen Eigenschaften von $\text{INF-}\alpha$ und verschiedenen weiterführenden Untersuchungen kann davon ausgegangen werden, dass Ropeginterferon alfa-2b - im Gegensatz zu Ruxolitinib - den die PV auslösenden malignen Klon unterdrücken bzw. eliminieren kann. Dies wird erreicht, indem es einerseits auf Ebene der hämatopoetischen Stammzelle wirkt und andererseits eine autologe Immunantwort gegen transformierte Zellen auslöst. Entsprechend wird erwartet, dass die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b die Symptome von PV verringern und/oder die langfristigen Folgen von PV vermeiden und dabei gleichzeitig typische Nebenwirkungen und Spätfolgen einer HU-Therapie reduzieren bzw. vermeiden kann. In den letzten 20 Jahren wurde in verschiedenen Untersuchungen gezeigt, dass $\text{INF-}\alpha$ wirksam bei der Behandlung von PV ist, da es die hämatologischen Parameter bei diesen Patienten normalisieren konnte.

$\text{INF-}\alpha$ ist der einzige Wirkstoff, der nachgewiesenermaßen neben einem hämatologischen Ansprechen, welches zu einer Reduktion der Anzahl notwendiger Phlebotomien führt, ein molekulares Ansprechen induziert, die Konzentration von JAK2-Mutationsallelen bis unter die Nachweisgrenze senken kann und entsprechend die klinischen Symptome von Patienten mit Polycythaemia vera sowie deren typische Komplikationen maßgeblich reduziert.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Besremi [®] ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie	15.02.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Ruxolitinib
	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Hydroxyurea

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Hydroxyurea

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Mit der Beratungsanforderung vom 17. Juni 2017 hat AOP Orphan Pharmaceuticals AG ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Festlegung der zVT beantragt. Im Beratungsverfahren vom 28. September 2017 (Vorgangsnummer 2017-B-139) wurde vom G-BA für den Wirkstoff Ropoginterferon alfa-2b die zVT entsprechend den vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. AOP Orphan Pharmaceuticals AG folgt der vom G-BA bestimmten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

a) Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt sowie Ausmaß des Zusatznutzens - Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

	Subgruppen-faktor	Effektschätzer der Studie CONTINUATION-PV nach insgesamt 36 Monaten Behandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert	
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36	Thrombo [§] = ja	RR: 1,36 [0,89; 2,07], p=0,159	Kein Zusatznutzen belegt -
	Thrombo [§] = nein	RR: 5,89 [0,83; 41,89], p=0,076 RR: 1,16 [0,75; 1,81], p=0,507	
Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36		RR: 1,38 [1,07; 1,79], p=0,012	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36	HU-Vorbeh. = ja	RR: 1,42 [1,01; 2,00], p=0,044	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen -
	HU-Vorbeh.=nein	RR: 3,25 [1,44; 7,36], p=0,005 RR: 0,99 [0,66; 1,47], p=0,942	
Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre	RR: 1,04 [0,86; 1,25], p=0,673	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
	Alter > 60 Jahre	RR: 1,27 [0,97; 1,65], p=0,083 RR: 0,76 [0,57; 1,02], p=0,065	
Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 ⁹ /L zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre	RR: 1,16 [0,11; 1,35], p=0,046	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
	Alter > 60 Jahre	RR: 1,30 [1,06; 1,59], p=0,013 RR: 0,88 [0,65; 1,19], p=0,406	
Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 ⁹ /L zu Monat 36	weiblich	RR: 1,08 [0,94; 1,25], p=0,267	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
	männlich	0,93 [0,78; 1,12], p=0,447 1,28 [1,02; 1,61], p=0,033	
Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36	Thrombo [§] = ja	RR: 0,93 [0,69; 1,24], p=0,618	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen + normale Milzgröße"
	Thrombo [§] = nein	RR: 2,46 [0,83; 7,31], p=0,106 RR: 0,80 [0,59; 1,08], p=0,143	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen (<i>maintenance rate</i>) zu Monat 36	RR: 2,66 [1,48; 4,80], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36	Hedges' g: -1,37[-1,84;-0,90], p<0,001 HU-Vorbeh. = ja Hedges' g: -1,64 [-2,40;-0,89], p<0,001 HU-Vorbeh.=nein Hedges' g: -1,16 [-1,77;-0,56], p<0,001	Keine separate Einschätzung, da das molekulare Ansprechen bewertet wird
Molekulares Ansprechen zu Monat 36	RR: 2,44 [1,31; 4,55], p=0,005	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D: Mittlere Veränderungen zu Monat 36		
<i>Total Score</i>	Hedges' g: -0,21 [-0,53; 0,12] p=0,207	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Visual Analogue Scale</i>	Hedges' g: 0,09 [-0,23; 0,41] p=0,582	Kein Zusatznutzen belegt
HADS: Mittlere Veränderungen zu Monat 36		
<i>Depression Total Score</i>	Hedges' g: -0,26 [-0,58; 0,07] p=0,121	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Anxiety Total Score</i>	Hedges' g: -0,03 [-0,36; 0,29] p=0,835	Kein Zusatznutzen belegt
Mortalität	RR: 0,40 [0,04; 4,33], p=0,451	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	RR: 0,97 [0,89; 1,05], p=0,411	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	RR: 0,80 [0,44; 1,46], p=0,467	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten	RR: 1,12 [0,37; 3,39], p=0,841 Alter ≤ 60 Jahre RR: 0,23 [0,03; 2,15], p=0,199 Alter > 60 Jahre RR: 2,85 [0,61; 13,22], p=0,182	Kein Zusatznutzen belegt - -
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf	RR: 1,47 [0,57; 3,78], p=0,428	Kein Zusatznutzen belegt

§ thromboembolische Ereignisse vor der Studienteilnahme

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

b) Teilpopulation der PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

Für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** liegt keine Evidenz vor.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU ^c -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	ja
	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit HU ^c -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Hydroxyurea		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 1-8 für die patientenrelevanten Endpunkte erläutert, die einen Zusatznutzen begründen. Diese Begründung zur Einschätzung des Zusatznutzens gilt ausschließlich für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**.

Morbidität: Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36

Für den patientenrelevanten Endpunkt des vollständigen hämatologischen Ansprechens zu Monat 36 wurde gezeigt, dass mit dem nachgewiesenen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b versus HU in der Responderanalyse ein geringer Zusatznutzen begründet ist. Weiterhin trägt zur Bewertung dieses Endpunktes bei, dass inhärenter Bestandteil der Definition des vollständigen hämatologischen Ansprechens ist, dass im Intervall von drei Monaten vor der Auswertung (hier also Monat 36) keine Phlebotomie(n) für einen ansonsten hämatologisch ansprechenden Patienten erforderlich gewesen sein darf bzw. dürfen. D.h. in diesem Endpunkt sind die direkt patientenrelevanten positiven Eigenschaften des Wegfalls der belastenden Phlebotomie-Prozedur(en) und die Reduktion der wesentlichen Parameter des Blutbilds auf Werte, die eine genügende prognostische Sicherheit zur Vermeidung schwerer thromboembolischer Komplikationen bieten, zusammengefasst. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich dieses Endpunktes vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36

Für diesen kombinierten Endpunkt, der zusätzlich zum vollständigen hämatologischen Ansprechen die Heilung oder Besserung mindestens eines krankheitsbezogenen Anzeichens (Splénomegalie) oder Symptoms (eine Auswahl von zahlreichen Ereignissen laut MedDRA *preferred terms*, siehe Operationalisierung) bzw. kein neues Auftreten einer dieser Symptome und Anzeichen seit Baseline umfasst, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU. Der Endpunkt ist von besonderer Bedeutung für die Patienten, da außer der im vorhergehenden Endpunkt bereits gezeigten Verbesserung zusätzlich noch Heilungen oder Verbesserungen bezüglich krankheitsbedingter Anzeichen und Symptome gegeben sein müssen, um hier eine Response zu belegen. Es ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich einer vor der Studie bestehenden HU-Vorbehandlung, wobei in der Subgruppe der Patienten, die vor der Studie PROUD-PV bereits mit HU vorbehandelt waren, ein sehr ausgeprägter positiver Effekt zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b zu beobachten war, der auch statistisch signifikant ist. Im alternativen Stratum wurde kein Trend bezüglich eines unterschiedlichen Behandlungseffektes beobachtet. Es liegt damit für die Subgruppe der mit HU vorbehandelten Patienten eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich dieses Endpunktes vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: hämatologisches Ansprechen zu Monat 36 – Einzelkomponenten des Ansprechens (Hämatokrit, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl)

Unterstützend zum kombinierten Endpunkt des vollständigen hämatologischen Ansprechens liegen auch für jede der drei Einzelkomponenten (Hämatokrit $< 45\%$, Thrombozytenzahl $< 400 \times 10^9/L$ und Leukozytenzahl $< 10 \times 10^9/L$) zu Monat 36 jeweils positive Trends zu einem besseren Ansprechen unter Ropeginterferon alfa-2b vor. Für das Ansprechen der Thrombozytenzahl ($< 400 \times 10^9/L$) liegt darüber hinaus ein statistisch signifikant höheres Ansprechen zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b versus HU vor. Dies untermauert die Einschätzung zum beträchtlichen Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b versus HU hinsichtlich des vollständigen hämatologischen Ansprechens, soll jedoch über dieses hinaus nicht als separater Beleg für einen Zusatznutzen interpretiert werden.

Morbidität: Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen zu Monat 36 (*maintenance rate*) sowie Dauer des vollständigen hämatologischen Ansprechens über 36 Monate

Von besonderer klinischer Bedeutung in der Indikation sind längerfristige Behandlungseffekte, weshalb über die Operationalisierung der Rate der Patienten, die das vollständige hämatologische Ansprechen über mindestens zwei Studienbesuche (d.h. über 3 Monate hinweg) stabil aufrechterhalten (was in der Definition des hämatologischen Ansprechens ja beinhaltet, dass in diesem Intervall auch keine Phlebotomien erforderlich gewesen sein dürfen) besonders bedeutsam macht. Bezüglich dieser „Erhaltungsrate“ des vollständigen hämatologischen Ansprechens („*maintenance rate*“) liegt nun ein sehr deutlicher, statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU vor, der seinem Ausmaß und seiner Bedeutung nach eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens beschreibt. Da mehr noch als bei dem einmaligen Erreichen des vollständigen hämatologischen Ansprechens bei wiederholtem bzw. erhaltenem Ansprechen die therapierelevante Verbesserung in der Vermeidung schwerer Folgekomplikationen besteht, rechtfertigt dies einen **erheblichen Zusatznutzen**. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Zur Illustration, was dieser geschilderte Behandlungseffekt bezüglich der Erhaltungsrate des vollständigen hämatologischen Ansprechens hinsichtlich der gezeigten unterschiedlichen Dauer dieses Ansprechens bedeutet, soll zusätzlich berücksichtigt werden, dass eine Verlängerung der Dauer des Ansprechens unter Ropeginterferon alfa-2b von bereits reichlich 9 Monaten versus HU für das 25-Perzentil aller Studienpatienten gezeigt werden konnte. Diese Verlängerung des Ansprechens ist bei einem Hazard Ratio von 0,37 (95%-Konfidenzintervall 0,23 – 0,60) statistisch signifikant und entspricht bei diesem Ausmaß dem (bezüglich der zuvor diskutierten Erhaltungsrate) bereits festgestellten Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens und bestätigt diesen.

Morbidität: Molekulares Ansprechen zu Monat 36 sowie mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36

Die statistisch signifikant stärkere Senkung der mittleren JAK2 Allel-Last unter Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU nach 36 Monaten ist angesichts der wesentlichen Rolle der JAK2-Mutation bei PV ein deutlicher Hinweis auf das Potential von Ropeginterferon alfa-2b zur Krankheitsmodifikation. Es wurde ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich einer HU-Vorbehandlung identifiziert, jedoch können die Behandlungseffekte zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b in beiden Strata als gleichgerichtet angesehen werden, so dass der Effekt für das Gesamtkollektiv besteht. Aus diesen positiven Behandlungseffekten soll nicht direkt ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da dafür das direkt patientenrelevante Responder-Kriterium herangezogen wird, dessen Interpretation erfolgt unmittelbar anschließend.

Es wurde eine statistisch signifikant höhere Rate an Patienten, deren JAK2 Allel-Last entweder unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte oder um mindestens 50 % bzw. 25 % vom Baseline-Wert gesenkt wurde, gezeigt.

Es liegt wegen der auf Basis dieses Effektes zu erwartenden, mit dem statistisch signifikant deutlich verbesserten molekularen Ansprechen in engem Zusammenhang stehenden Reduktion von thromboembolischen Komplikationen sowie der schweren Spätkomplikation der Transformation der PV zu Myelofibrosen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Ropeginterferon alfa-2b vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. Es besteht die Aussagesicherheit eines Hinweises.

Lebensqualität:

Zu keinem der über den Studienverlauf erhobenen Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D und HADS) liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte unter Ropeginterferon alfa-2b versus HU vor. Es liegt damit bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Nachweis für einen Zusatznutzen vor.

Mortalität:

Hinsichtlich der Mortalität liegt kein Nachweis eines Zusatznutzens vor.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Zu keinem der Endpunkte hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit und Verträglichkeit gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b und HU, so dass kein Nachweis für einen Zusatznutzen ableitbar ist. Dies ist auf der Basis der vorhandenen Evidenz jedoch auch dahingehend zu bewerten, dass bezüglich Sicherheit/Verträglichkeit bei einer Behandlungsdauer von 36 Monaten keine zusätzlichen Risiken bei Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU erkennbar geworden sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ist dabei zu beachten, dass wegen der potentiell hochverzerrten Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit auf Basis der Studien PROUD PV + CONTINUATION PV (aufgrund der – wie beschrieben - zwischen den Behandlungsarmen bei sehr gut vergleichbaren Behandlungsperioden unterschiedlichen Reporting-Perioden), allenfalls ein *Under-Reporting* von unerwünschten Ereignissen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie HU vorliegt. Insofern konnten mögliche Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit auf Basis der Studiendaten nicht definitiv belegt werden. Jedoch kann mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden, dass unter Ropeginterferon alfa-2b eine im Vergleich zu HU höhere Rate an unerwünschten Ereignissen vorgelegen haben könnte.

Darüber hinaus bestätigt sich auf Basis der PROUD PV + CONTINUATION PV-Studie über die bisher vorliegende Dauer von 36 Monaten Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU, dass bösartige Neubildungen des blutbildenden Systems und der Haut unter HU häufiger auftreten: Es traten im Verlauf von 36 Monaten unter HU bei fünf Patienten solche bösartige Neubildungen auf (bei zwei Patienten akute Leukämie, bei zwei weiteren Patienten Basalzellkarzinome und bei einem weiteren Patienten ein malignes Melanom), während unter Ropeginterferon alfa-2b keines dieser Ereignisse auftrat. Damit bestätigt sich anhand der vorgelegten Evidenz das bereits häufiger im Zusammenhang mit HU beschriebene höhere Leukämierisiko und das höhere Risiko sekundärer bösartiger Neubildungen der Haut.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens**a) Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität bei Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b versus HU. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen etwaigen geringeren Nutzen bezüglich einer der Dimensionen Morbidität, Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Sicherheit/Verträglichkeit gegenüber. Die erwarteten Vorteile hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber HU zeigen sich auch bereits am völligen Fehlen von Leukämien und bösartiger Neubildungen der Haut über 36 Monate Behandlungsdauer unter Ropeginterferon alfa-2b, bei gleichzeitigem Auftreten dieser sehr schweren unerwünschten Ereignissen bei fünf Patienten unter HU.

Summarisch wird für **Ropeginterferon alfa-2b** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie HU für die **Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gesehen.

Die Charakteristika der Studienpatienten in der bewertungsrelevanten RCT PROUD-PV + CONTINUATION-PV über insgesamt 36 Monate Behandlungsdauer legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

b) Teilpopulation der PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

Für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** liegt keine Evidenz vor. Es ist damit ein **Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht belegt**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Polycythaemia Vera (PV) ist eine seltene Erkrankung, die wie die essentielle Thrombozythämie und die primäre Myelofibrose zur Gruppe der Philadelphia-chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zählt. Ausgehend von einer Prävalenz von 3 pro 10.000 Personen ergibt sich bei der derzeitigen Bevölkerungsschätzung für Deutschland von 82.979.100 eine Anzahl von 24.894 in Deutschland lebenden PV-Patienten.

Gemäß der Zulassung ist Ropoginterferon alfa-2b entsprechend dieses Anwendungsgebietes A angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Polycythaemia Vera ist eine chronische Erkrankung die nach heutigem Wissenstand medikamentös nicht geheilt werden kann. Eine kurative Therapie ist nur mittels einer allogenen Stammzelltransplantation möglich. Jedoch sind generell die Reduktion von Komplikationen (primär thrombembolische Komplikationen als Hauptgrund für Morbidität und Mortalität bei PV) und damit die Verlängerung des Überlebens sowie die Verbesserung der Lebensqualität zentrale Therapieziele. Dies stimmt auch mit der Patientenpräferenz überein, wie eine Studie in den USA unterstrichen hat, in der jeweils ca. ein Viertel der befragten 380 PV-Patienten die Verlangsamung der Krankheitsprogression und die Prävention von vaskulären bzw. thrombotischen Ereignissen als wichtigste Therapieziele einstufen. Die derzeitige Therapie zielt primär auf die Reduktion des Risikos für die potentiell lebensbedrohlichen thrombembolischen Ereignisse und die Beseitigung bzw. Linderung von Symptomen. Außerdem sollen Spätkomplikationen wie der Übergang in eine PPV-MF bzw. eine AML verhindert und die Lebenserwartung der Patienten verlängert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Die Behandlung ist also rein symptomorientiert, bzw. im mittleren und höheren Alter palliativ.

Die derzeitige Therapie zielt primär auf die Reduktion des Risikos für die potentiell lebensbedrohlichen thrombembolischen Ereignisse und die Beseitigung bzw. Linderung von Symptomen. Außerdem sollen Spätkomplikationen wie der Übergang in eine PPV-MF bzw. eine AML verhindert und die Lebenserwartung der Patienten verlängert werden. Unabhängig von der individuellen Risikoordnung ist das primäre Therapieziel die gleichmäßige Absenkung des Hämatokrits auf Werte unter 45% durch Aderlass (Phlebotomie), da höhere Hämatokritwerte mit einer signifikant gesteigerten Rate schwerer thrombotischer Komplikationen und kardiovaskulär bedingter Todesfälle verbunden sind. Zur Verringerung der Thrombozytenaggregation wird zusätzlich die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure empfohlen. Bei hohem Thromboserisiko, schweren krankheitsbedingten Symptomen, Progression der Myeloproliferation oder häufigen bzw. schlecht tolerierten Aderlässen ist der zusätzliche Einsatz einer zytoreduktiven Therapie indiziert.

Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, HU) ist die einzige Substanz, die als zytoreduktive Erstlinientherapie für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit Polycythaemia Vera zugelassen ist und stellt dementsprechend den Therapiestandard dar. Die zytoreduktive Wirkung von HU beruht auf der Inhibition der Ribonukleotid-Reduktase und damit auf einer unspezifischen Hemmung der Zellteilung proliferierender Zellen. Allerdings werden neben den Zielzellen dabei auch verschiedene regenerative Gewebe angegriffen. Zudem gibt es Anhaltspunkte wonach HU die Anhäufung von Mutationen in der DNA beschleunigt und hierdurch das Risiko für eine Transformation steigt. Bei nicht allen Patienten werden unter der Behandlung mit HU die angestrebten Therapieergebnisse erzielt. Bei etwa 11% der Patienten kommt es im Verlauf der Therapie zur Entstehung einer HU-Resistenz, was mit einer signifikanten Erhöhung des Transformationsrisikos (auf das 6,8-Fache) sowie einem Anstieg der Mortalitätsrate auf das 5,6-Fache verbunden ist (jeweils $p < 0,001$). Darüber hinaus ist die Therapie mit HU mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen (wie sie für Chemotherapien typisch sind) wie Myelosuppression, Ulzera der Haut und der Schleimhäute, gastrointestinalen Symptomen, Fieber und Alopezie assoziiert. Circa 13% der Patienten entwickeln eine Intoleranz gegenüber der HU-Therapie.

Obwohl derzeit noch nicht im Indikationsgebiet PV zugelassen, wird rekombinantes INF- α in der derzeit aktuellsten Behandlungsempfehlung des *European Leukemia Net* bereits als erste zytoreduktive Therapie unabhängig vom Alter empfohlen (alternativ zu HU). Zytoreduktive Therapien sollen demnach dann zum Einsatz kommen, wenn schwere krankheitsassoziierte Symptome oder erhöhte Leuko- oder Thrombozyten-Werte auftreten. Die Leitlinie weist explizit darauf hin, bei jüngeren Patienten den Einsatz von HU vorsichtig abzuwägen. In dieser Hinsicht orientieren auch ältere Leitlinien, die den Einsatz von (pegyliertem) INF- α nach Versagen der Standardtherapie vor allem bei jüngeren Patienten empfehlen.

Für Patienten mit einer Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU kommt als (zytoreduktive) Zweitlinientherapie die Behandlung mit dem JAK2-Inhibitor Ruxolitinib infrage, um den krankhaft erhöhten Hämatokrit zu kontrollieren, die Splenomegalie zu reduzieren, das Risiko

thrombembolischer Komplikationen signifikant zu verringern und eine Verminderung der belastenden Symptome der Erkrankung sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu bewirken. Jedoch sind auch die Nebenwirkungen von Ruxolitinib entsprechend seines immunsuppressiven Wirkprinzips bei der Therapie kritisch zu betrachten und zu monitorieren. In Übereinstimmung mit dem *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report* zeigen auch Übersichtsarbeiten die auf Daten seit der Zulassung von Ruxolitinib auch für PV beruhen, dass ein erhöhtes, Ruxolitinib-assoziiertes Risiko speziell für Infektionen (insbesondere Herpes Zoster und Hepatitis B oder C) besteht. In einer Meta-Analyse zeigte sich das Risiko für Herpes Zoster-Infektionen unter Ruxolitinib-Therapie im Vergleich zur Kontrolle als statistisch signifikant erhöht – andere Infektionen jedoch nicht. Neben dem Infektionsrisiko sind weiterhin die ebenfalls häufiger auftretenden hämatologischen Nebenwirkungen (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie) besonders relevant und zu berücksichtigen. Diese sind jedoch durch Dosis-Anpassungen überwiegend handhabbar. Darüber hinaus besteht das Risiko zum häufigeren Auftreten von nicht-melanomartigen Hautkrebs unter Ruxolitinib zu beachten, dass von der *CHMP* als bedeutendes mögliches Risiko unter Ruxolitinib eingestuft wurde, obwohl der Mechanismus für einen möglichen Kausalzusammenhang ungeklärt ist.

Weitere Medikamente mit einer Zulassung für die Therapie der Erkrankung gibt es nicht. Ohne explizite Zulassung im Anwendungsgebiet kommen bei einer Resistenz oder Unverträglichkeit auf die Standardtherapie noch die Therapie mit Busulfan, Radiophosphor-32 oder Anagrelid zum Einsatz. Busulfan und Radiophosphor-32 sollen wegen ihres leukämogenen Potentials nur als Ausweichtherapie bei älteren Patienten eingesetzt werden, wenn keine weiteren Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. In besonderen Fällen, wenn zur Kontrolle der Thrombozytenzahl zusätzlich die Gabe von Acetylsalicylsäure erforderlich ist, besteht unter Anagrelid das Risiko einer gesteigerten Blutungsneigung.

Dies verdeutlicht den hohen Bedarf an Therapieoptionen ohne die Gefahr, dass die PV in eine andere myeloproliferative Erkrankung, wie der MF oder AML übergeht.

Die Wirksamkeit von Interferonen bei der PV konnte schon in den 1980er Jahren gezeigt werden. Zahlreiche Studien mit PV Patienten haben gezeigt, dass die Behandlung mit IFN α zu hohen hämatologischen und molekularen Ansprechraten führt. Jedoch kam es auch aufgrund der hohen Toxizität nie zu einer Zulassung. Dennoch werden in aktuellen Behandlungsempfehlungen insbesondere pegylierte Interferone, welche besser verträglich sind, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen als Alternative zu HU empfohlen. Ropeginterferon alfa-2b ist ein pegyliertes IFN der nächsten Generation mit dem Zusatz von Prolin am N-terminalen Ende (Peg-P-IFN- α -2b). Im Gegensatz zu Interferon, welches nur eine relativ kurze Halbwertszeit hat, ist Ropeginterferon alfa-2b ein stabileres pegyliertes IFN der 3. Generation, dass je nach Therapieverlauf eine zweiwöchige bis monatliche Applikationsfrequenz erlaubt.

Mit Ropeginterferon alfa-2b kann der hohe therapeutische Bedarf, der in dieser seltenen, jedoch potentiell lebensgefährlichen Indikation besteht, besser gedeckt werden, indem eine bessere Verträglichkeit verglichen mit der Standardtherapie HU mit den Vorteilen einer IFN-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie und damit verbundener besserer Langzeitprognose kombiniert wird. Darüber hinaus ermöglicht die verlängerte Halbwertszeit des Wirkstoffs Ropeginterferon alfa-2b eine vorteilhafte Applikationsfrequenz und über den Pen die Selbstapplikation durch den Patienten.

Da Ropeginterferon alfa-2b als krankheitsmodifizierende Therapie die Thrombozyten- und Leukozytenzahlen senkt ohne das Risiko einer leukämogenen Wirkung zu entfalten, stellt es eine sehr vielversprechende Alternative zu zytostatischen Wirkstoffen bei der Langzeitbehandlung von PV dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	10.526
	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	3.343
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Hydroxyurea		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Patienten lt. Zulassung ohne HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Erheblicher Zusatznutzen	10.526
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	<u>Einleitungsjahr:</u> 68.183,2 <u>Erhaltungsjahr:</u> 34.103,35	<u>Einleitungsjahr:</u> 717.696.363,2 <u>Erhaltungsjahr:</u> 358.971.862,1
	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit		<u>Einleitungsjahr:</u> 227.936.437,6 <u>Erhaltungsjahr:</u> 114.007.499,1
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
b: Hydroxyurea			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Einleitungsjahr:</u> 945.632.800,8
<u>Erhaltungsjahr:</u> 472.979.361,15

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Patienten ohne HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	<u>Einleitungsjahr:</u> 68.183,2 <u>Erhaltungsjahr:</u> 34.103,35	<u>Einleitungsjahr:</u> 717.696.363,2 <u>Erhaltungsjahr:</u> 358.971.862,1
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Hydroxyurea				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Einleitungsjahr:</u> 717.696.363,2
<u>Erhaltungsjahr:</u> 358.971.862,1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Hydroxyurea	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	<u>Einleitungsjahr:</u> 547,55 – 1.019,64 <u>Erhaltungsjahr:</u> 531,57 – 1.003,66	<u>Einleitungsjahr:</u> 5.763.511,3 – 10.732.730,64 <u>Erhaltungsjahr:</u> 5.595.305,82 – 10.564.525,16
		Ruxolitinib	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit HU ^b -Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	<u>Einleitungsjahr:</u> 48.620,07 – 72.926,85 <u>Erhaltungsjahr:</u> 48.613,57 – 72.920,35	<u>Einleitungsjahr:</u> 162.536.894,01 – 243.794.459,55 <u>Erhaltungsjahr:</u> 162.515.164,51 – 243.772.730,05
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. B: Hydroxyurea					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiete

Besremi® ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Polycythaemia vera erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Titrationphase

Die Dosis wird individuell gesteigert, wobei die empfohlene Anfangsdosis 100 Mikrogramm (bzw. 50 Mikrogramm bei Patienten unter einer anderen zytoreduktiven Therapie) beträgt. Die Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 50 Mikrogramm erhöht werden (parallel sollte, soweit möglich, die schrittweise Reduktion der anderen zytoreduktiven Therapie erfolgen), bis eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wird (Hämatokrit < 45 %, Thrombozyten < 400 x 10⁹/l und Leukozyten < 10 x 10⁹/l). Die maximale empfohlene Einzeldosis beträgt 500 Mikrogramm alle zwei Wochen.

Erhaltungsphase

Die Dosis, mit der eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wurde, sollte für mindestens 1,5 Jahre mit einem Anwendungsintervall von 2 Wochen beibehalten werden. Danach kann die Dosis angepasst und/oder das Intervall auf bis zu vier Wochen verlängert werden, je nachdem was für den Patienten angemessen ist.

Sollten während der Therapie unerwünschte Ereignisse auftreten, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend eingestellt werden, bis die unerwünschten Ereignisse abklingen. Die Behandlung sollte dann mit einer Dosis fortgeführt werden, die niedriger ist als diejenige Dosis, die zu den unerwünschten Ereignissen führte.

Wenn ein Anstieg der hämatologischen Parameter (Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten) festgestellt wird, muss die Dosis und/oder das Intervall individuell angepasst werden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (d.h. Child-Pugh A) hat sich ein anderes Arzneimittel mit pegyliertem Interferon alfa (pegyliertes Interferon alfa-2a) als sicher erwiesen. Eine Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b ist bei erwachsenen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Die Anwendung von Interferon alfa wurde bei Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose (d. h. Child-Pugh B oder C) nicht untersucht und ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei mit Ropeginterferon alfa-2b behandelten Patienten wurden erhöhte Leberenzym Spiegel beobachtet. Ist der Anstieg der Leberenzym Spiegel progredient und anhaltend, muss die Dosis reduziert werden. Ist der Anstieg der Leberenzym Spiegel trotz Dosisreduktion progredient und klinisch signifikant ist oder zeigen sich Hinweise auf eine Leberdekompensation, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Das pharmakokinetische Profil anderer Arzneimittel mit Interferon-alfa (pegyliertes Interferon alfa-2a und pegyliertes Interferon alfa-2b) wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eine Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b ist bei erwachsenen Patienten mit leichter (GFR 60–89 ml/min) bis moderater (GFR 30–59 ml/min) Niereninsuffizienz nicht erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer (GFR 15–29 ml/min) Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Anfangsdosis von 50 Mikrogramm empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min) ist Ropeginterferon alfa-2b kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Anpassungen der empfohlenen Ropeginterferon alfa-2 Dosis sind bei Beginn einer Therapie älterer Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Adipöse oder untergewichtige Patienten

Das pharmakokinetische Profil von Ropeginterferon alfa-2b wurde bei adipösen und untergewichtigen Patienten nicht bestimmt. Eine Empfehlung zur Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b kann für diese Patienten somit nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Besremi® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im DossierArt der Anwendung

Subkutane Anwendung. Das Arzneimittel ist für die Langzeitbehandlung vorgesehen und kann von einem Arzt, medizinischem Fachpersonal, einem Familienmitglied oder dem Patienten selbst verabreicht werden, wenn diese in der Anwendung von subkutanen Injektionen mit dem Fertipgen geschult wurden. Die Gebrauchsanweisungen in der Packungsbeilage müssen befolgt werden.

Als Injektionsstelle wird die Bauchhaut um den Bauchnabel herum (aber mit einem Abstand von mindestens 5 cm vom Nabel) oder der Oberschenkel empfohlen. Es sollte nicht in einem Bereich injiziert werden, in welchen die Haut gereizt, gerötet, eingeblutet, infiziert oder vernarbt ist. Der Pen kann so eingestellt werden, dass Dosen in Intervallen von 50 Mikrogramm im Bereich von 50 bis 250 Mikrogramm oder 50 bis 500 Mikrogramm verabreicht werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie nicht mit konventioneller Behandlung kontrolliert werden kann
- Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuch
- Schwere vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung, (d.h. unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz (\geq NYHA-Klasse 2), schwerwiegende kardiale Arrhythmie, signifikante Koronararterienstenose, instabile Angina pectoris) oder Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt in der jüngsten Vergangenheit
- Vorgeschichte oder Bestehen einer Autoimmunerkrankung
- Immunsupprimierte Transplantatempfänger
- Kombination mit Telbivudin (siehe Abschnitt 4.5)
- Dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C)
- Terminale Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min)