

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Molekulare Struktur von Ropeginterferon alfa-2b	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFU-E	Frühe Erythrozyten-Vorläuferzellen (<i>burst-forming unit erythroid</i>)
CD34	Hämatopoetisches Vorläuferzellantigen CD34 (<i>Cluster of differentiation 34</i>)
CFU-GM	Bipotente hämatopoetische Stammzellen, aus denen sich durch Differenzierung Myeloblasten und Monoblasten entwickeln können (<i>colony-forming unit granulocyte/monocyte</i>)
HSPC	Hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen (<i>Hematopoietic progenitor and stem cells</i>)
HU	Hydroxyurea
INF- α	Interferon alpha
JAK	Januskinase
MF	Myelofibrose
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
PV	Polycysthaemia vera
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (<i>signal transducer and activator of transcription</i>)
TYK	Tyrosinkinase

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

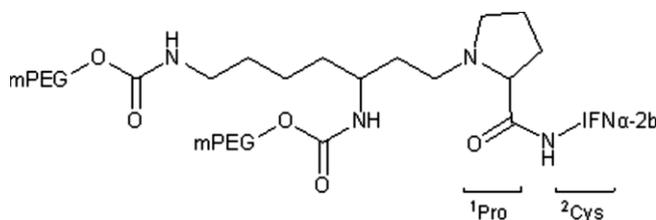
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15203654	EU/1/18/1352/001	250 Mikrogramm/0,5 ml	1 Fertigpen zur Selbstanwendung
wird nicht in Verkehr gebracht	EU/1/18/1352/002	500 Mikrogramm/0,5 ml	1 Fertigpen zur Selbstanwendung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ropeginterferon alfa-2b (pegyliertes Prolin-Interferon alfa-2b) ist ein aus *Escherichia coli* rekombinant gewonnenes monopegyliertes humanes Interferon alpha-2b mit dem Zusatz von Prolin am N-Terminus (Peg-P-INF-alpha-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 2-1).

Abbildung 2-1: 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 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 (1-4).

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-Kinase-Signaltransduktion können wiederum andere Zellantworten bewirkt werden (4, 5).

Die therapeutische Wirksamkeit von INF- α bei hämatologischen Erkrankungen ist wahrscheinlich auf verschiedene ineinandergreifende biologische Prozesse zurück zu führen. Der genaue Wirkmechanismus von IFN- α bei myeloproliferativen Neoplasien, wie der Polycythaemia vera (PV) ist weitgehend ungeklärt und Gegenstand diverser Untersuchungen und Diskussionen.

Zum einen wird davon ausgegangen, dass INF- α einen direkten Einfluss auf die malignen Zellklone hat. Lange bekannt ist die antiproliferative Wirkung von IFN- α auf sowohl pluripotente als auch linienspezifische hämatopoetische Vorläuferzellen (6-8). In Studien reduzierte IFN- α die koloniebildende Fähigkeit von erythroiden, granulozytären und megakaryozytären Vorläuferzellen bei Polycythaemia vera deutlich (7-9). Bereits vor über 20 Jahren wurde gezeigt, dass INF- α bei Patienten mit Polycythaemia vera die Hämatokrit-, Thrombozyten- und Leukozytenzahl effektiv verringern konnte (10, 11). In der Folge wurde dieser therapeutische Effekt in vielen Studien bestätigt und nachgewiesen, dass INF- α hohe hämatologischen Antwortraten induziert, die Notwendigkeit von Aderlässen reduziert und PV-Symptome maßgeblich verringert (12-15).

Neuere *in vivo* Daten zeigen, dass INF- α die Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (*hematopoietic progenitor and stem cells*, HSPC) unabhängig vom Mutationsstatus im menschlichen Knochenmark fördert (16-18). IFN- α aktivierte ruhende Vorläuferzellen und veranlasste diese zur Teilung (16, 19-21). Die INF-induzierte Proliferation von hämatopoetischen Vorläuferzellen war nicht mit einer Veränderung der Anzahl der Vorläuferzellen verbunden, sondern mit einer Zunahme der Koloniebildungsfähigkeit myeloider Vorläuferzellen assoziiert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass IFN- α die terminale Differenzierung aber nicht die Selbsterneuerung von HSPC steigern kann (16). Durch die Aktivierung ruhender klonaler Stammzellen durch IFN- α können maligne Klone im Kreislauf zirkulieren und so zum Ziel für Immunzellen werden (15).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Mausmodellen gezeigt, bei denen eine JAK2V617F-Mutation vorlag (22). Diese Mutation wird bei 95% der PV-Patienten nachgewiesen und steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Hämoglobin- bzw. Hämatokritwert. Mutationen im JAK-Gen führen zu einer signalunabhängigen, von den physiologischen Regulierungsprozessen losgelösten Aktivierung der JAK/STAT-Signalkaskade und damit zu einer Aktivierung der Proliferation hämatopoetischer Stammzellen, was eine gesteigerte Erythropoese nach sich zieht. In verschiedenen Studien konnte durch INF- α die Konzentration von JAK2V671-Mutationen („JAK2 allelic burden“) unter die Nachweisgrenze gesenkt werden. Das erklärt die hohen molekularen Ansprechraten nach Behandlung mit INF- α bei Patienten mit Polycythaemia vera (13, 23-25).

Andere Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass immunregulatorische Effekte zur Wirksamkeit von IFN- α beitragen. In einer Reihe von Mausmodellen wurde gezeigt, dass IFN- α die funktionelle Aktivität von T-Zellen, Makrophagen und natürlichen Killerzellen Zellen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verstärkt (26, 27). Bei Patienten mit PV wird durch die Behandlung mit IFN- α die Expression neuer Antigene in den malignen Zellklonen verstärkt, die eine starke humorale Immunantwort auslösen (28, 29). Zudem wurde berichtet, dass IFN- α das mutmaßliche Tumorantigen MPD6 hochreguliert, was nachfolgend eine antitumorale Immunantwort auslöst und zu einer molekularen Remission führt. Zudem begünstigt IFN- α die Differenzierung von dendritischen Zellen und führt so zur Aktivierung von T-Zellen (17, 26). Man nimmt daher an, dass IFN- α bei Patienten mit PV wirkt, indem es das zelleigene Antigen-Repertoire reguliert, sodass eine antitumorale Immunantwort aktiviert wird.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Deutschland sind mit Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, HU) und Ruxolitinib im Anwendungsgebiet 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 (30, 31). Neben den Zielzellen werden dabei auch verschiedene regenerative Gewebe angegriffen. Deshalb ist die Behandlung mit Hydroxycarbamid mit den typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wie Knochenmarksuppression, Haarausfall und gastrointestinalen Symptomen assoziiert (31, 32). 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 (33).

Daneben wurde auch bereits gezeigt, dass es bei längerer Behandlung mit HU auch zu anderen sekundären bösartigen Neubildungen kommt (besonders dominant darunter Hautkrebs) (34, 35). 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 (36).

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 (37). 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-Behandlung mit einer Häufigkeit von zwischen 43 % bis zu 60 % angeben (38-40). 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 (39).

Ruxolitinib ist zugelassen als Zweitlinientherapie bei Patienten mit PV, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind (41). 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 (42-44).

Jedoch sind auch die Nebenwirkungen von Ruxolitinib entsprechend seines immunsuppressiven Wirkprinzips bei der Therapie kritisch zu betrachten und zu monitorieren. Laut der Fachinformation für Ruxolitinib sind bei PV-Patienten vermehrt Thrombozytopenien und Anämien aufgetreten, außerdem kam es häufiger zu Hämatomen und leichteren Blutungen (41). Diese hämatologischen Nebenwirkungen sind jedoch durch Dosis-Anpassungen überwiegend handhabbar (45, 46).

Eine aktuelle Publikation beschreibt basierend auf der retrospektiven Analyse zweier großer Kohorten von insgesamt 1.555 von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien das 15-fach gesteigerte Risiko für das Auftreten von aggressiven B-Zell Lymphomen unter JAK1/2-Inhibitoren (Kohorte der Medizinischen Universität Wien mit 626 Patienten und einem maximalen Follow-up von 8 Jahren). Dieses Ergebnis wurde an der zweiten Kohorte (929 Patienten des Hôpital St. Louis, Paris) unabhängig bestätigt (16-faches Risiko). Es wurden auch JAK1/2-Inhibitoren aus klinischen Studien einbezogen, jedoch zeigte sich, dass alle Patienten, bei denen aggressiven B-Zell Lymphome unter JAK1/2-Inhibitoren aufgetreten sind, Ruxolitinib erhielten. (47)

In Übereinstimmung mit dem CHMP Assessment Report (45) zeigen 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 (46, 48). 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 (49). Neben dem Infektionsrisiko sind weiterhin die ebenfalls häufiger auftretenden hämatologischen Nebenwirkungen (Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie) besonders relevant und zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist das Risiko zum häufigeren Auftreten von nicht-melanomartigen Hautkrebs unter Ruxolitinib zu beachten, dass von der CHMP als bedeutendes mögliches Risiko unter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ruxolitinib eingestuft wurde, obwohl der Mechanismus für einen möglichen Kausalzusammenhang ungeklärt ist (45). In der Fachinformation zu Jakavi® wird auf Absetzreaktionen hingewiesen (41), auf die es bereits 2011 Hinweise gegeben hatte (50). Es handelt sich dabei um Rückfälle hinsichtlich der Krankheits-Symptome, beschleunigte Milzvergrößerung, Verschlechterungen von Zytopenien und vereinzelte hämodynamische Dekompensationen (50). Die Kausalität dieser Ereignisse ist jedoch nicht geklärt, trotzdem sollte wenn immer möglich ein stufenweises Absetzen von Ruxolitinib in Betracht gezogen werden (41).

Ropeginterferon alfa-2b wirkt über die Aktivierung unterschiedlicher intrazellulärer 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 INF- α 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, wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, 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 IFN- α wirksam bei der Behandlung von PV ist, da es die hämatologischen Parameter bei diesen Patienten normalisieren konnte (10, 51, 52).

INF- α 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. Entsprechend werden die klinischen Symptome von Patienten mit Polycythaemia vera (Milzvergrößerung, Pruritus, Abgeschlagenheit, reduzierte Lebensqualität) sowie deren typische Komplikationen (thromboembolische Ereignisse, Krankheitsprogression zu Myelofibrose oder akuter myeloischer Leukämie, Auftreten von Sekundärtumoren, erhöhte Mortalität) maßgeblich reduziert.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 beziehen sich auf die Fachinformation von Besremi[®] (53).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus von Ropeginterferon alfa-2b wurde auf Grundlage der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten beschrieben. Die Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank Pubmed und einer Freihandsuche im Internet identifiziert. Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus wurden der Fachinformation entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pestka, S. The interferons: 50 years after their discovery, there is much more to learn. *J Biol Chem.* 2007;282(28):20047-51.
2. Pestka, S, Langer, JA, Zoon, KC, et al. Interferons and their actions. *Annu Rev Biochem.* 1987;56:727-77.
3. Biron, CA. Role of early cytokines, including alpha and beta interferons (IFN-alpha/beta), in innate and adaptive immune responses to viral infections. *Semin Immunol.* 1998;10(5):383-90.
4. Platanias, LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(5):375-86.
5. Stein, BL, Tiu, RV. Biological rationale and clinical use of interferon in the classical BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(4):145-53.
6. Elliott, MA, Tefferi, A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(5):463-72.
7. Carlo-Stella, C, Cazzola, M, Gasner, A, et al. Effects of recombinant alpha and gamma interferons on the in vitro growth of circulating hematopoietic progenitor cells (CFU-GEMM, CFU-Mk, BFU-E, and CFU-GM) from patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 1987;70(4):1014-9.

8. Castello, G, Lerza, R, Cerruti, A, et al. The in vitro and in vivo effect of recombinant interferon alpha-2a on circulating haemopoietic progenitors in polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 1994;87(3):621-3.
9. Dudley, JM, Westwood, N, Leonard, S, et al. Primary polycythaemia: positive diagnosis using the differential response of primitive and mature erythroid progenitors to erythropoietin, interleukin 3 and alpha-interferon. *Br J Haematol.* 1990;75(2):188-94.
10. Silver, RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythaemia vera. *Lancet.* 1988;2(8607):403.
11. Silver, RT. A new treatment for polycythemia vera: recombinant interferon alfa. *Blood.* 1990;76(4):664-5.
12. Sacchi, S, Leoni, P, Liberati, M, et al. A prospective comparison between treatment with phlebotomy alone and with interferon-alpha in patients with polycythemia vera. *Ann Hematol.* 1994;68(5):247-50.
13. Quintas-Cardama, A, Kantarjian, H, Manshour, T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5418-24.
14. Kiladjan, JJ, Chomienne, C, Fenaux, P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2008;22(11):1990-8.
15. Hasselbalch, HC. A new era for IFN-alpha in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(6):637-55.
16. King, KY, Matatall, KA, Shen, CC, et al. Comparative long-term effects of interferon alpha and hydroxyurea on human hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol.* 2015;43(10):912-8 e2.
17. Kiladjan, JJ, Mesa, RA, Hoffman, R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood.* 2011;117(18):4706-15.
18. Kiladjan, JJ, Giraudier, S, Cassinat, B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia.* 2016;30(4):776-81.
19. Essers, MA, Offner, S, Blanco-Bose, WE, et al. IFNalpha activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature.* 2009;458(7240):904-8.
20. Trumpp, A, Essers, M, Wilson, A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):201-9.
21. Sato, T, Onai, N, Yoshihara, H, et al. Interferon regulatory factor-2 protects quiescent hematopoietic stem cells from type I interferon-dependent exhaustion. *Nat Med.* 2009;15(6):696-700.
22. Mullally, A, Bruedigam, C, Poveromo, L, et al. Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon-alpha in a murine model of polycythemia vera. *Blood.* 2013;121(18):3692-702.
23. Kiladjan, JJ, Cassinat, B, Turlure, P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood.* 2006;108(6):2037-40.
24. Kiladjan, JJ, Cassinat, B, Chevret, S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood.* 2008;112(8):3065-72.
25. Larsen, TS, Moller, MB, de Stricker, K, et al. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. *Hematology.* 2009;14(6):331-4.

26. Biron, CA. Interferons alpha and beta as immune regulators--a new look. *Immunity*. 2001;14(6):661-4.
27. Tamura, T, Yanai, H, Savitsky, D, et al. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:535-84.
28. Xiong, Z, Yan, Y, Liu, E, et al. Novel tumor antigens elicit anti-tumor humoral immune reactions in a subset of patients with polycythemia vera. *Clin Immunol*. 2007;122(3):279-87.
29. Xiong, Z, Liu, E, Yan, Y, et al. An unconventional antigen translated by a novel internal ribosome entry site elicits antitumor humoral immune reactions. *J Immunol*. 2006;177(7):4907-16.
30. Navarra, P, Preziosi, P. Hydroxyurea: new insights on an old drug. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999;29(3):249-55.
31. Spivak, JL, Hasselbalch, H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(3):403-14.
32. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2018. Fachinformation zu Litalir®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001263> [Zugriff am: 31.01.2019].
33. Dingli, D, Tefferi, A. Hydroxyurea: The drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2006;1(2):69-74.
34. Gomez, M, Guillem, V, Pereira, A, et al. Risk factors for non-melanoma skin cancer in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 2016;96(3):285-90.
35. Kissova, J, Ovesna, P, Penka, M, et al. Second malignancies in philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms-single-center experience. *Anticancer Res*. 2014;34(5):2489-96.
36. Hansen, IO, Sorensen, AL, Hasselbalch, HC. Second malignancies in hydroxyurea and interferon-treated Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol*. 2017;98(1):75-84.
37. Neill, B, Ryser, T, Neill, J, et al. A patient case highlighting the myriad of cutaneous adverse effects of prolonged use of hydroxyurea. *Dermatol Online J*. 2017;23(11).
38. Besses Raebel, C. Hydroxyurea Mucocutaneous Toxicity: A Prospective Cohort Study of 110 ET and PV Patients from a Single Institution. *Blood*. 2017;130(4208).
39. Griesshammer, M. Hydroxyurea significantly increases skin toxicity in patients with MPN. *Leukemia Research*. 2016;44(Suppl. 1):S8-S9.
40. Stegelmann, F, Wille, K, Schauer, S, et al. Hydroxyurea is Associated with Skin Toxicity in Myeloproliferative Neoplasms: Results from a Prospective Non-Interventional Study. *European Haematology Association - 22nd Congress, Madrid; 22-25 June 2017*.
41. Novartis Europharm Limited. 2018. Fachinformation zu Jakavi®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014060> [Zugriff am: 31.01.2019].
42. Verstovsek, S, Passamonti, F, Rambaldi, A, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014;120(4):513-20.
43. Yang, LP, Keating, GM. Ruxolitinib: in the treatment of myelofibrosis. *Drugs*. 2012;72(16):2117-27.
44. Ganetsky, A. Ruxolitinib: a new treatment option for myelofibrosis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(1):84-92.
45. European Medicines Agency. EPAR Jakavi (EMA/139813/2015). 2015.
46. McKeage, K. Ruxolitinib: A Review in Polycythaemia Vera. *Drugs*. 2015;75(15):1773-81.
47. Porpaczy, E, Tripolt, S, Hoelbl-Kovacic, A, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2018.

48. Alimam, S, Harrison, C. Experience with ruxolitinib in the treatment of polycythaemia vera. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(4):139-51.
49. Lussana, F, Cattaneo, M, Rambaldi, A, et al. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2017;93(3):339-47.
50. Tefferi, A, Pardanani, A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(12):1188-91.
51. Linkesch, W, Gisslinger, H, Ludwig, H, et al. [Therapy with interferon (recombinant IFN-alpha-2C) in myeloproliferative diseases with severe thrombocytoses]. *Acta Med Austriaca.* 1985;12(5):123-7.
52. Gisslinger, H, Ludwig, H, Linkesch, W, et al. Long-term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. *Lancet.* 1989;1(8639):634-7.
53. European Medicines Agency. EPAR Besremi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2019.