

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

Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Modul 3 A

Polycythaemia Vera

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	20
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	66
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Symptome bei Polycythaemia Vera	11
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
Tabelle 3-3: Splenomegalie-Rate bei PV-Patienten (Literaturübersicht)	22
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	24
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	46
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	49
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ropeginterferon alfa-2b	62
Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Der JAK-STAT-Signalweg	10
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus bei Polycythaemia Vera.....	14
Abbildung 3-3: Zeitlicher Veränderung der alters-adjustierten Inzidenz der Polycythaemia Vera pro Geschlecht	19
Abbildung 3-4: Dosierungsschema zu Ropeginterferon alfa-2b im Einleitungsjahr	35
Abbildung 3-5: Dosierungsschema von Ropeginterferon alfa-2b im Übergangsjahr.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ASS	Acetylsalicylsäure
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HU	Hydroxyurea
INF- α	Interferon alpha
IU	<i>International Unit</i>
JAK	Januskinase
MF	Myelofibrose
mg	Milligramm
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
O	Oral
PPV-MF	Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose
PV	Polycythaemia Vera
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (<i>signal transducer and activator of transcription</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
μ g	Mikrogramm

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ropeginterferon alfa-2b ist als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung indiziert (1).

Für dieses Anwendungsgebiet wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

- Bei Patienten im Indikationsgebiet, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen, ist Hydroxyurea (HU) die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Bei Patienten im Indikationsgebiet, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen, ist Ruxolitinib die zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 28. September 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-139) (2). Darin wurde u.a. das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b erörtert. Der G-BA hat festgelegt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für nicht vorbehandelte Patienten oder mit Hydroxyurea (HU) vorbehandelte Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber HU sind, Hydroxyurea ist (2). Der G-BA hat weiter festgelegt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für nicht vorbehandelte Patienten oder mit Hydroxyurea (HU) vorbehandelte Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber HU sind, Ruxolitinib ist (2).

Die Ableitung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b für das Anwendungsgebiet in Modul 4 A bezieht sich auf die beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien, Hydroxyurea bzw. Ruxolitinib, entsprechend der Teilpopulation der Patienten (wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben) innerhalb des einheitlichen Indikationsgebietes. Damit folgt AOP der Festlegung des G-BA (2).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 28. September 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-139) (2).

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (2):

- Bei Patienten im Indikationsgebiet, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen, ist Hydroxyurea (HU) die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Bei Patienten im Indikationsgebiet, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen, ist Ruxolitinib die zweckmäßige Vergleichstherapie.

AOP folgt dieser Festlegung.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es werden die Ergebnisse der Beratung zur zVT durch den G-BA (2) herangezogen und zitiert. Informationen zum Anwendungsgebiet von Ropeginterferon alfa-2b wurden der Fachinformation entnommen (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency. EPAR Besremi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b (2017-B-139). 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

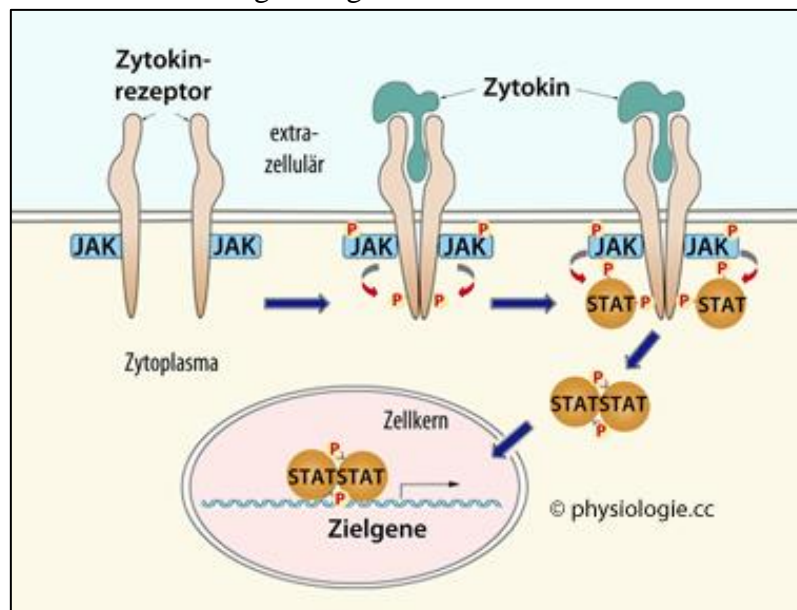
Polycythaemia Vera (PV) ist eine seltene Erkrankung, die wie die essentielle Thrombozythämie und die primäre Myelofibrose zur Gruppe der Philadelphia-chromosom-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zählt (1). Myeloproliferative Erkrankungen sind irreversible klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, was eine gesteigerte, von den üblichen Regulationsmechanismen unabhängige Proliferation der Erythropoese zur Folge hat. In den meisten Fällen kommt es zudem zu einer gesteigerten Megakaryopoese und der Granulopoese.

Pathophysiologie der Polycythaemia Vera

Pathogenetisch geht die Polycythaemia Vera von der malignen Transformation einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle aus (2). Nach aktuellem Kenntnisstand kommt Mutationen, die den JAK/STAT-Signalweg betreffen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Polycythaemia Vera zu. Bei ca. 95% der Patienten liegt eine Punktmutation im JAK2-Gen (V617F-Mutation) vor; bei weiteren 4% der Patienten werden Mutationen im Exon 12 des JAK2-Gens beschrieben (3, 4). Die daraus resultierende konstitutive Aktivierung der JAK-2-Tyrosinkinase führt zu einem permanenten Proliferationssignal und damit zur unkontrollierten Vermehrung hämatopoetischer Zellen (2, 5). Dabei steht insbesondere die übermäßige Bildung von Erythrozyten im Vordergrund, meist findet man auch eine Vermehrung von Thrombozyten und/oder Granulozyten (5, 6). JAK2-Mutationen sind nicht spezifisch für die PV und werden auch bei über 50% der Patienten mit essenzieller Thrombozythämie oder primärer Myelofibrose gefunden.

Auf molekularer Ebene führt das Vorhandensein einer Mutation im JAK-Gen zur Überaktivierung des JAK/STAT-Signalwegs (Abbildung 3-1), der eine zentrale Rolle bei der Regulation der Hämatopoese, sowie verschiedener Funktionen des Immunsystems spielt (7, 8). Die Folge ist eine vom normalen Regulationsprozess losgelöste und unkontrollierte Proliferation hämatopoetischer Stammzellen.

Abbildung 3-1: Der JAK-STAT-Signalweg



Zytokine (bspw. Erythropoetin) binden an den spezifischen Typ I Zytokin-Rezeptor, wodurch es zur Homodimerisierung des Rezeptors kommt, was intrazellulär die Januskinase-2 (JAK-2) aktiviert. Die aktivierten Kinasen phosphorylieren spezifische Tyrosinreste des Rezeptors, die so zur Bindungsplattform für Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT) werden. Die Aktivierung der STAT erfolgt ebenfalls über Phosphorylierung. Die aktivierten STAT dissoziieren vom Rezeptor, dimerisieren und wandern in den Zellkern. Dort regulieren sie die Transkription spezifischer Zellgene und stimulieren das Zellwachstum. JAK= Januskinase; STAT = Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription.

Quelle: <http://physiologie.cc/XVII.5.htm>

Retrospektive Untersuchungen zeigten, dass die Menge an Allelen, welche die JAK2V617F-Mutation tragen, während des Krankheitsverlaufes zunimmt. Eine höhere Last an mutierten Allelen korrelierte mit der Steigerung der Myeloproliferation und einem aggressiveren Krankheitsverlauf (höhere Rate an Thromboembolien, Transformation zu Myelofibrose oder akuter Leukämie) (9).

Klinisches Bild der Polycythaemia Vera

Die klinische Manifestation der Polycythaemia Vera resultiert aus der Proliferation aller drei Zellreihen (Erythropoese, Megakaryopoese und Granulopoese) wobei die gesteigerte Erythropoese im Vordergrund steht und das klinische Bild bestimmt.

Durch die Zunahme des Hämatokrit erhöht sich die Blutviskosität. Das führt zu symptomatischen Mikrozirkulationsstörungen und zieht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen nach sich (Tabelle 3-1). Das Thromboembolierisiko steigt mit zunehmenden Lebensalter (> 60 Jahren) und nimmt weiter zu, wenn bereits thromboembolische Ereignissen aufgetreten sind (4, 6). Arterielle thrombotische Komplikationen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke,

peripherer arterieller Verschluss) treten häufiger auf als venöse Thromboembolien (z.B. Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose, Viszeralvenenthrombose) (10). Insgesamt stellen kardiovaskuläre Komplikationen mit über 40% die häufigste Todesursache bei Patienten mit Polycythaemia Vera dar (11). Bei unbehandelter PV stellen sie mit 63% der Todesfälle die häufigste Todesursache dar (12, 13). Zusätzlich kann es insbesondere bei stark erhöhter Thrombozytenzahl als Konsequenz eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms zu klinisch relevanten Blutungen kommen (5, 14).

Tabelle 3-1: Klinische Symptome bei Polycythaemia Vera

Arterielle und venöse Thromboembolien im Bereich der großen Gefäße	Mikrozirkulationsstörungen	Allgemeine Symptome
Myokardinfarkt	Parästhesien	Müdigkeit / Fatigue
Akutes Koronarsyndrom	Kopfschmerzen	Pruritus
Apoplex, transitorische ischämische Attacke	Sehstörungen	Nachtschweiß
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Schwindel	Knochenschmerzen
Tiefe Venenthrombose	Erythromelalgie	Fieber
Lungenarterienembolie		Splenomegalie
Intraabdominelle Venenthrombose (Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombose u.a)		Gewichtsverlust
Zerebralsinus-Thrombose		

Quelle: (13, 15, 16)

Bei bis zur Hälfte der Patienten entwickelt sich außerdem eine Milzvergrößerung (Splenomegalie). Die Milzvergrößerung wird unterschiedlich definiert: es können absolute Größenangaben Verwendung finden (die jedoch nicht nur geschlechtsspezifisch sind, sondern aufgrund der Abhängigkeit von der körperlichen Statur für den individuellen Patienten nicht spezifisch sein können), oder es kann die Tastbarkeit der Milz relativ zum Rippenbogen herangezogen werden (weitere Details zur Definition einer Milzvergrößerung weiter unten in diesem Abschnitt unter „Charakterisierung der Zielpopulation“). Klinisch ist jedoch entscheidend, ob mit einer Milzvergrößerung auch Symptome bei dem betroffenen Patienten verbunden sind. Typische Symptome im Zusammenhang mit einer Milzvergrößerung können Bauchschmerzen, vorzeitiges Sättigungsgefühl und Übelkeit sein (6, 14).

Bei Patienten, die an PV erkrankt sind, können weiterhin eine Reihe unspezifischer Symptome wie Fatigue, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen und Parästhesien auftreten, die durch den erhöhten Hämatokrit und die damit verbundenen Durchblutungsstörungen, sowie durch das gesteigerte Zytokin-Signaling bedingt sein können (siehe Tabelle 3-1, (6, 17-22)). Insbesondere der durch den Kontakt mit Wasser induzierte aquagene Pruritus als ein weiteres mögliches Begleitsymptom der PV, wird von den Patienten oft als belastend empfunden. Patienten mit PV leiden insgesamt unter einer ausgeprägten Krankheitssymptomatik, die mit der Symptomlast bei anderen myeloproliferativen Neoplasien wie der Myelofibrose vergleichbar ist und zu gravierenden Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (19-21, 23, 24).

Der natürliche Krankheitsverlauf der PV umfasst zwei Stadien. Die in der Regel über Jahre hinweg anhaltende **chronische Phase** ist durch die klinischen Merkmale der gesteigerten Myeloproliferation charakterisiert (Tabelle 3-1). Probleme der **Spätphase** sind der Übergang in eine sekundäre Myelofibrose (MF) mit extramedullärer Hämatopoese und zum Teil ausgeprägter Splenomegalie und die Transformation in eine akute Leukämie (AML). Die Rate eines Übergangs zu MF liegt nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren bei 15%, nach 20 Jahren bei 50%. Der direkte Übergang in eine AML ist selten (4%), während etwa 20% der Patienten mit einer Post-Polycythaemia-Vera-Myelofibrose (PPV-MF) in eine AML transformieren (12, 13, 25-27).

Der JAK2-Allel-Last kommt hinsichtlich der Progression zu MF eine hohe prognostische Bedeutung zu. Es wurde gezeigt, dass pro 10 %-igem Anstieg der JAK2-Allel-Last das Risiko zu MF um 40 % zunimmt (26). In einer multivariaten Analyse dieser Studienergebnisse an 338 Patienten mit PV zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,011$) hinsichtlich der MF-freien Zeit bei einem cut-off der JAK2-Allel-Last von 50 % (Patienten mit einer JAK2-Allel-Last von mindestens 50 % hatten ein sehr deutlich verkürzte Zeit bis zu einer MF) (26).

Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt etwa 60 Jahre (12, 13). Unbehandelt liegt die Lebenserwartung von PV-Patienten nur bei circa 18 Monaten, was im Wesentlichen durch thrombembolischen Ereignisse zu erklären ist. Bei gezielter Therapie kann das mediane Gesamtüberleben heute jedoch auf deutlich über 10 Jahre verlängert werden (12, 28, 29).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist Ropeginterferon alfa-2b indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Splenomegalie (30).

Eine Splenomegalie liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bei bis zur Hälfte der Patienten vor (6, 14). Die Ursache der Splenomegalie bei Polycythaemia Vera ist nicht komplett geklärt, wird aber als Folge des krankheitsbedingt größeren Umsatzes an Blutzellen und einer zunehmenden extramedullären Hämatopoese betrachtet. In den meisten Fällen verursacht die Organvergrößerung über längere Zeit keine Symptome. Mit Fortschreiten der Erkrankung in die Spätphase, insbesondere beim Übergang in eine sekundäre Myelofibrose kann es zu einer extremen Milzvergrößerung (mehr als 10 cm unter dem Rippenbogen tastbar und/oder Organgewicht über 1.000g) kommen, die dann mit entsprechenden Symptomen, wie Schmerzen, frühes Sättigungsgefühl, Blähungen oder portale Hypertension verbunden ist. Im weiteren Verlauf kann es in seltenen Fällen bei einer stark vergrößerten Milz zu einem ischämischen Milzinfarkt und damit assoziierten starken Schmerzen kommen. Generell ist die Definition einer Splenomegalie nicht vollkommen einheitlich. Es finden sich Angaben von zwischen 11cm und 14cm, gemessen für die größte Ausdehnung der Milz, ab denen eine Milzvergrößerung vorliegt (31-34). Die Milzgröße bei der Frau ist generell etwas geringer als beim Mann (34). Ohne Spezifikation des Geschlechts werden maximale Milzausdehnungen von mehr als 13 - 14cm überwiegend als Kriterium einer Splenomegalie genannt. Im Studienprotokoll der Phase 3 RCT mit Ropeginterferon alfa-2b wurden ≥ 12 cm für Frauen und ≥ 13 cm für Männer als Cut-off für das Vorliegen einer Splenomegalie verwendet (35).

Die Zielpopulation umfasst alle erwachsenen Patienten mit Polycythaemia Vera, bei denen eine Splenomegalie vorliegen kann, sich aber diesbezüglich (noch) keine klinischen Symptome entwickelt haben (30). Innerhalb des Anwendungsgebietes bestehen keine weiteren Einschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

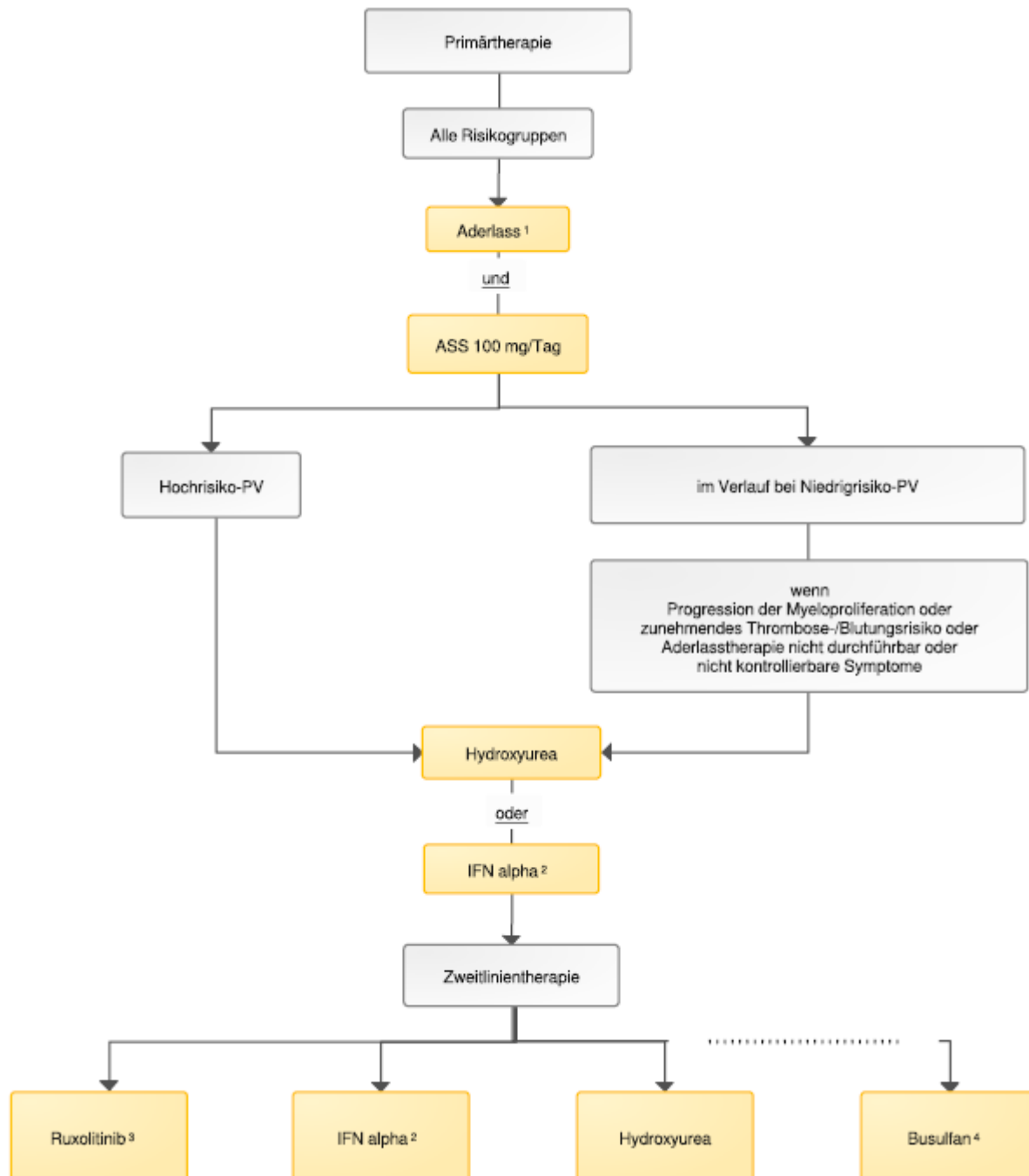
Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (4). 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 (36). 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 (37).

Unabhängig von der individuellen Risikoordnung ist das primäre Therapieziel die Absenkung des Hämatokrit auf Werte unter 45%, da höhere Hämatokritwerte mit einer signifikant gesteigerten Rate schwerer thrombotischer Komplikationen und kardiovaskulär bedingter Todesfälle verbunden sind (4, 38). Außerdem sollen Spätkomplikationen wie der Übergang in eine PPV-MF bzw. eine AML verhindert und die Lebenserwartung der Patienten verlängert werden (4, 6, 36, 39, 40)

Zur Verringerung der Thrombozytenaggregation wird zusätzlich die Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure empfohlen (4, 41).

Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus bei Polycythaemia Vera



ASS: Acetylsalicylsäure; IFN: Interferon

¹ Aderlass zur Hämatokriteinstellung unter 45 %.

² IFN alfa (vorzugsweise pegyliertes IFN alfa) wird international empfohlen, ist aber bisher nicht für diese Indikation zugelassen.

³ Zulassung von Ruxolitinib bei Intoleranz oder Resistenz gegenüber Hydroxyurea.

⁴ Busulfan nur bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter

Quelle: (4)

Bei hohem Thromboserisiko, schweren krankheitsbedingten Symptomen, Progression der Myeloproliferation oder häufigen bzw. schlecht tolerierten Aderlässen ist der zusätzliche Einsatz einer zytoreduktiven Therapie indiziert (analog zu Abbildung 3-2) (4, 39, 42).

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 (3, 4). Die zytoreduktive Wirkung von HU beruht auf der Inhibition der Ribonukleotid-Reduktase und damit auf einer unspezifischen Hemmung der Zellteilung proliferierender Zellen (43, 44). Allerdings werden neben den Zielzellen dabei auch verschiedene regenerative Gewebe angegriffen. Zudem gibt es Daten wonach HU die Anhäufung von Mutationen in der DNA beschleunigt und hierdurch das Risiko für eine Transformation in eine Myelofibrose oder akute Leukämie steigt (45, 46).

Nicht bei 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 $p < 0,001$) (47). Die mediane Überlebenszeit, sobald ein Patient Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU entwickelt hat, beträgt nur 1,2 Jahre (Range 0,1 bis 4,3 Jahre) (47). Darüber hinaus ist die Therapie mit HU mit weiteren teilweise gravierenden Nebenwirkungen (wie sie für Chemotherapien typisch sind) wie Myelosuppression, Ulzera der Haut und der Schleimhäute, gastrointestinalen Symptomen, Fieber und Alopezie assoziiert (43, 44).

Circa 13% der Patienten entwickeln eine Intoleranz gegenüber der HU-Therapie (47).

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) (39). Die Leitlinie weist explizit darauf hin, bei jüngeren Patienten den Einsatz von HU vorsichtig abzuwägen (39). Unter Bezug auf diese Leitlinie nennt auch die deutsche Leitlinie Interferone, bevorzugt pegylierte Formen, als Alternative zu HU (zytoreduktive Erstlinientherapie) bzw. zu HU oder Ruxilitinib in der zytoreduktiven Zweitlinientherapie (4). Auch in (4) werden als besondere Zielgruppe für eine Interferon-Therapie jüngere Patienten mit Kinderwunsch genannt.

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 thromboembolischer Komplikationen signifikant zu verringern und eine Verminderung der belastenden Symptome der Erkrankung 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 CHMP Assessment Report (48) 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 (49, 50). 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 (51). 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 (48, 50). 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 Ruxolitinib eingestuft wurde, obwohl der Mechanismus für eine möglichen Kausalzusammenhang ungeklärt ist (48).

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. (52)

In der Fachinformation zu Jakavi® wird auf Absetzreaktionen hingewiesen (53), auf die es bereits 2011 Hinweise gegeben hatte (54). Es handelt sich dabei um Rückfälle hinsichtlich der Krankheits-Symptome, beschleunigte Milzvergrößerung, Verschlechterungen von Zytopenien und vereinzelte hämodynamische Dekompensationen (54). Die Kausalität dieser Ereignisse ist jedoch nicht geklärt, trotzdem sollte wenn immer möglich ein stufenweises Absetzen von Ruxolitinib in Betracht gezogen werden (53).

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.

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

Die Wirksamkeit von Interferonen bei der PV konnte schon in den 1980er Jahren gezeigt werden (55). Zahlreiche neuere Studien mit PV Patienten haben gezeigt, dass die Behandlung mit IFN α zu hohen hämatologischen und molekularen Ansprechraten führt (16, 56, 57). In aktuellen Behandlungsempfehlungen werden Interferone, bevorzugt pegylierte Interferone, bevorzugt bei Jugendlichen und jüngeren Patienten als Alternative zu HU empfohlen (4, 39, 58, 59).

Ropeginterferon alfa-2b ist ein mono-pegyliertes IFN der 3. Generation mit dem Zusatz von Prolin am N-terminalen Ende (Peg-P-IFN-alpha-2b). Aufgrund der dadurch verlängerten Halbwertszeit ist 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-Therapie und damit verbundener besserer Langzeitprognose kombiniert wird. Darüber hinaus ermöglicht die verlängerte Halbwertszeit des Wirkstoffs Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) eine vorteilhafte Applikationsfrequenz und über den Pen die Selbstapplikation durch den Patienten.

Da Ropeginterferon alfa-2b als Therapie mit krankheitsmodifizierendem Potential den Hämatokrit sowie 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 (60).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Studien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Prävalenz

Die Polycythaemia Vera (PV) gehört zu den seltenen Erkrankungen, was nach der europäischen Definition einer Prävalenz von maximal 5 PV-Erkrankten pro 10.000 Personen entspricht (0,05 %). In der Orphanet Berichtsreihe wird in den aktuellen Daten eine Punkt-Prävalenz für Europa von 3 pro 10.000 Personen angegeben (61). Andere Quellen geben die PV-Prävalenz etwas niedriger an, mit beispielsweise 2 pro 10.000 Personen (62). Dabei bezieht sich diese Angabe auf alle myeloproliferativen Neubildungen und ist nicht spezifisch für die PV. Es handelt sich um eine Erhebung von Daten aus 89 populationsbasierten Krebsregistern europäischer Länder und umfasst den Zeitraum von 1978 bis 2002 (62). Die Tatsache der Verwendung ausschließlich von Krebsregisterdaten über einen recht langen Erhebungszeitraum könnte den niedrigeren Wert bedingen. Darüber hinaus gibt es Indizien, dass die Inzidenz der myeloproliferativen Neubildungen insgesamt, aber speziell auch der PV seit ca. Mitte der 90-er Jahre des vergangenen Jahrhunderts zugenommen hat, wobei über einen zeitlichen Trend der Mortalität keine Angaben gefunden wurden, jedoch nicht davon ausgegangen werden kann, dass diese zugenommen haben sollte.

Im Rahmen eines Literaturreviews wurde unter Einbeziehung auch von Krebsregisterdaten ein (überwiegend nicht alters-standardisierter) Bereich der PV-Prävalenz für Europa von 0,5 bis 3

pro 10.000 Personen gefunden (63). Dabei fällt auf, dass es sich bei den sehr niedrigen Werten um Perioden-Prävalenzen handelt, während die Punkt-Prävalenz mit 3 bzw. 2,9 pro 10.000 Personen beziffert wird (63). Dieses Verhältnis erscheint zwar nicht plausibel, ist jedoch erwähnenswert.

Aus einer Arbeit aus Dänemark, die auf den Nationalen Patientenregisterdaten der Jahre 1977 bis 2013 beruht, lässt sich ebenfalls eine PV-Prävalenz von 3 pro 10.000 Personen ermitteln (64, 65). Diese Angabe wird auch in einem Review von Publikationen über einen sehr weit gespannten Zeitraum und hauptsächlich europäische Länder bestätigt (66). Somit wird die Prävalenz der PV von 3 pro 10.000 Personen als ein plausibler, aktueller Wert auch für Deutschland für das Nutzendossier herangezogen, zumal konkrete Angaben für Deutschland fehlen.

Inzidenz

Auch zur Inzidenz der PV gibt es einige Daten, überwiegend wiederum aus skandinavischen Ländern, aber auch aus anderen europäischen Ländern. In der aktuellen Orphanet-Berichtsreihe wird die PV-Inzidenz für Europa mit 1,9 pro 100.000 Personen angegeben (61). Diese Angabe erscheint jedoch etwas zu hoch, zumal seit der Einführung der WHO-Diagnosekriterien für PV im Jahr 2008 insgesamt die PV-Inzidenz als leicht rückläufig berichtet wird. Dies berichtet u.a. eine Publikation, die auf Daten aus Norwegen beruht und sowohl den zeitlichen Trend der Inzidenzen, als auch deren Geschlechterspezifität betrachtet (67). Die Inzidenz der PV ergibt sich auch in dieser Arbeit als höher für Männer als für Frauen. Außer einem deutlichen Anstieg der Inzidenz zwischen 1995 und 2008 für beide Geschlechter wird ebenfalls ein für beide Geschlechter ähnlicher verlaufender Abfall von 2008 bis 2011 oder 2012 beobachtet (67). Dies mag, wie bereits benannt, mit den im Jahr 2008 geänderten diagnostischen Kriterien der PV durch die WHO im Zusammenhang stehen, hingegen könnte der Anstieg in den Jahren davor zum Teil durch verbesserte Genauigkeit der diagnostischen Methoden und einem möglicher Weise generell besserem Berichtsverhalten hinsichtlich myeloproliferativer Neubildungen in diesem Zeitraum zuzuschreiben sein (67). In Abbildung 3-3 wird die Geschlechterspezifität und der zeitliche Trend der altersadjustierten PV-Inzidenz exemplarisch veranschaulicht.

Abbildung 3-3: Zeitlicher Veränderung der alters-adjustierten Inzidenz der Polycythaemia Vera pro Geschlecht

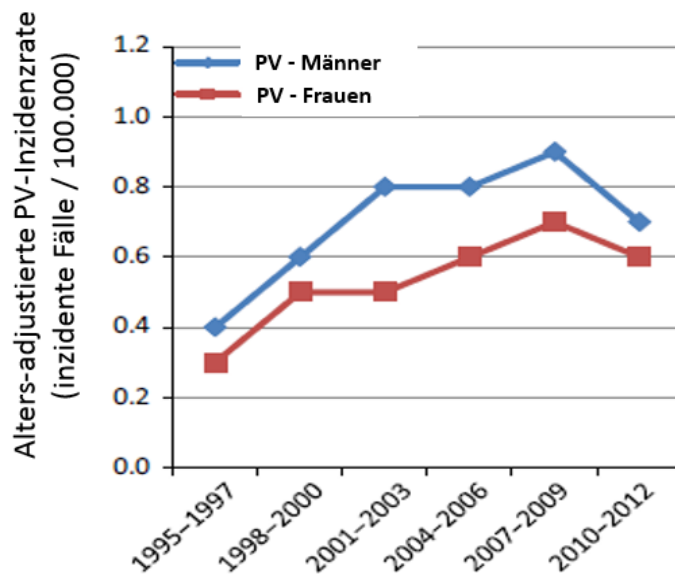


Abbildung nach (67)

Die Inzidenz wird in (67) insgesamt mit 0,7 pro 100.000 Personen angegeben [95%-Konfidenzintervall 0,6 – 0,9] – für Männer mit 0,8 [0,6 – 1,0] und für Frauen mit 0,7 [0,6 – 0,9]. In einer Meta-Analyse (basierend auf einem systematischen Review aller identifizierten Quellen) ausschließlich für die enthaltenen Daten aus Europa ermittelt (68) eine PV-Inzidenz von 0,86 [95%-Konfidenzintervall 0,64 – 1,15]. Diese Angabe entstammt einer später veröffentlichten Korrektur der Inzidenz-Werte (69). In dem systematischen Review (63) wird eine Spannweite für die PV-Inzidenz in Europa von 0,4 bis 2,8 pro 100.000 Personen berichtet. Dabei ist zu beachten, dass diesen Angaben Arbeiten mit sehr unterschiedlichen Erhebungszeiträumen zugrunde liegen (1970 bis 2007), unterschiedliche Diagnose-Kriterien bzw. Definitionen der PV herangezogen wurden. Die höchste Angabe mit 2,8 pro 100.000 stammt aus einer online Abfrage von Orphanet (aus dem Jahr 2012), die aktuell nicht mehr verfügbar ist und deutlich mit der Angabe der PV-Inzidenz des aktuellen Orphanet-Berichtsbandes (wie weiter oben bereits beschrieben 1,9 pro 100.000 Personen) kontrastiert (61). In (63) findet sich auch eine Arbeit, die auf Daten aus deutschen Krankenhäusern und Spezialpraxen beruht (70). Insgesamt wurden basierend auf einer Bevölkerung von 9,2 Millionen Einwohnern der Länder Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz und Saarland an 37 hämatonkologischen Zentren (5 Universitätskrankenhäuser, 11 größere und 21 Spezialpraxen) zwischen Januar 1998 und Dezember 2000 alle neu diagnostizierten PV-Patienten erfasst. Es ergab sich eine (nicht-altersadjustierte) PV-Inzidenz von insgesamt 0,68 pro 100.000 Personen angibt, wobei ein Wert von 0,70 pro 100.000 für Männer und von 0,65 pro 100.000 für Frauen ausgewiesen wird. (70)

In der Gesamtschau der verfügbaren Angaben zur Inzidenz der PV, unter besonderer Berücksichtigung der Angaben für die deutsche Bevölkerung, scheint eine etwas niedrigere PV-

Inzidenz für Deutschland repräsentativ zu sein, als sie aktuell bei Orphanet angegeben wird (1,9/100.000). Es wird daher hier von einer PV-Inzidenz von ca. 1 pro 100.000 Personen für Deutschland ausgegangen.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 60 Jahre, wobei jedoch 20 bis 25 % der neudiagnostizierten Patienten jünger als 40 Jahre sind (28, 71, 72). Insgesamt haben Patienten mit PV eine 1,6-fach höhere Mortalität als die Allgemeinbevölkerung (28). Das mediane Überleben behandelter PV-Patienten beträgt 14,1 Jahre, wobei es für Patienten, die bereits älter als 60 Jahre sind und/oder bereits früher Thrombosen hatten mit 8,3 Jahren deutlich niedriger ist (12).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Eine detaillierte Abschätzung zu den Änderungen der Inzidenz und Prävalenz der PV in Deutschland über die kommenden 5 Jahre kann nur sehr schwer gegeben werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass in Bezug auf die Diagnose PV die Standards, Kriterien und Messverfahren stabil etabliert sind. Auch bezüglich der generellen Aufmerksamkeit und Bekanntheit der PV ist davon auszugehen, dass dahingehend keine merklichen Veränderungen auftreten werden. Daher ist lediglich die mit dem Alter deutlich ansteigende Inzidenz zu beachten, die bei alternder Bevölkerung zu einer leicht steigenden Inzidenz beitragen sollte. Ob neue Therapien, wie das hier zu bewertende Ropeginterferon alfa-2b, zur Senkung der Mortalität beitragen können, ist gegenwärtig noch ungewiss. Insgesamt ist daher eher von einer gleichbleibenden Mortalität auszugehen, wobei auch zu beachten ist, dass bei einer Verschiebung zu einer höheren Zahl inzidenter PV-Patienten im Alter von mehr als 60 Jahren deren Lebenserwartung dann wiederum kürzer ist, als bei jüngeren Patienten (siehe dazu wie auch im vorhergehenden Abschnitt schon zitiert (12)). Insgesamt wird daher für den Zeitraum von 5 Jahren von einer im Wesentlichen konstanten Prävalenz bei leicht steigender Inzidenz ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich

dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ropeginterferon alfa-2b	15.933	13.869

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zunächst wird die Anzahl prävalenter PV-Patienten in Deutschland ermittelt, da diese die Basis für die Berechnung der Zielpopulationsgröße darstellen. Unter Verwendung einer Prävalenz von 3 pro 10.000 Personen ergibt sich bei der derzeitigen Bevölkerungsschätzung für Deutschland von 82.979.100 (73) eine Anzahl von 24.894 in Deutschland lebenden PV-Patienten.

Da im Sinne des G-BA hier die Anzahl der maximal für eine Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b in Frage kommenden Patienten herzuleiten ist, wird diese Anzahl insgesamt für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt, auch wenn einige Patienten mit früher PV (die mit Aspirin und/oder Phlebotomie behandelt werden können (4)) hier zunächst nicht hinzuzuzählen wären. Da jedoch unbekannt ist, wie lange die Patienten in diesem Stadium verweilen und dementsprechend behandelt werden können, soll hier konservativ (d.h. die Zahl der mit Ropeginterferon alfa-2b behandelbaren PV-Patienten überschätzend) herangegangen werden und diese nicht abgezogen werden.

Da die Zulassung für Ropeginterferon alfa-2b für erwachsene Patienten gilt, wäre die Anzahl der Patienten mit PV ≤ 18 Jahre von der Zahl der prävalenten Patienten abzuziehen. Angesichts des medianen Diagnosealters von 60 Jahren und dem zuvor diskutierten Anteil von Patienten mit früher PV kann dieser Anteil als so gering angenommen werden, dass hier – wieder im konservativen Sinne – die Zielpopulation nicht um Kinder oder Jugendliche reduziert wird.

Des Weiteren sind von der Zulassung für Ropeginterferon alfa-2b nur die Patienten umfasst, die keine symptomatische Milzvergrößerung aufweisen. Folglich entsprechen Patienten mit einer symptomatischen Milzvergrößerung definitiv nicht dem bestimmungsgemäßen Gebrauch und sind von der Berechnung der Größe der Zielpopulation daher abzuziehen.

Um den Anteil der Patienten mit symptomatischer Milzvergrößerung bestimmen zu können, hat AOP im Rahmen der Beantwortung der Frage Q128 des „Day 120 Assessment Reports“ der CHMP eine bibliographische Literaturrecherche zur Milzgröße bei PV-Patienten durchgeführt. Die Suchstrategie und das Flow-Chart der Ergebnisse sind in Abschnitt 3.2.6 dargestellt. Es wurden schließlich 10 Publikationen herangezogen und die Angaben extrahiert. Diese Publikationen sind jedoch nicht alle von hoher Aussagekraft und Validität für die hier benötigte Herleitung der Patientenzahl. Daher werden daraus nur drei Arbeiten herangezogen, die ein vergleichbares Kriterium der Milzvergrößerung heranziehen und einen hinreichenden Stichprobenumfang zur Herleitung der Aussage aufweisen, der eine einigermaßen verlässliche Schätzung erlaubt. Außerdem sollen hier nur Arbeiten mit Daten aus Deutschland oder Europa herangezogen werden. Die anderen acht Arbeiten wurden hier nicht berücksichtigt, da sie Angaben ausschließlich zu Patienten aus Japan enthalten (74), sie ausschließlich neudiagnostizierte PV-Patienten umfassen (75, 76), sich auf Patienten nach bereits stattgefundenem Progress zu einer post-PV Myelofibrose beziehen (77), der Stichprobenumfang zu gering ist (nur 11 Patienten mit unklarem Stichprobenverfahren (78) bzw. 36 selektierte Patienten (79)) bzw. sie gar keine oder nicht verwertbare Daten berichten (80, 81).

Im Ergebnis stehen zwei Publikationen zur Verfügung, die im Folgenden in Tabelle 3-3 als Ergebnisübersicht zusammengefasst werden.

Tabelle 3-3: Splenomegalie-Rate bei PV-Patienten (Literaturübersicht)

Quelle	Kollektiv	Stichprobenumfang	Kriterium	Splenomegalie-Rate
Tefferi 2013 (12)	Multizentrische prospektive Kohortenstudie (Italien, Österreich, USA)	1.477	tastbare Milz	534 / 1.477 = 36,15 %
Geyer 2016 (82)	Studienkonsortium von Zentren aus USA, Schweden und Italien – Kohortenstudie über ein Internetsurvey	1.221	tastbare Milz	369 / 1.221 = 30,22 %

In einer Übersichtsarbeit (ohne eigene Datenerhebung) wird generell von 35 bis 45 % der PV-Patienten gesprochen, die eine Milzvergrößerung entwickeln, wobei die höheren Werte Patienten mit längerer Krankheitsdauer zugeordnet werden (71). Insgesamt ist es u.E. daher realistisch, von 36 % PV-Patienten mit Milzvergrößerung auszugehen, da in der Zielpopulation die Gesamtheit der prävalenten Patienten zusammengefasst sind und daher Patienten mit längerer Krankheitsdauer stark repräsentiert sind

Es ist dabei zu beachten, dass das hier zugrundeliegenden Kriteriums „tastbare Milz“ nicht notwendig mit dem für die Zulassung relevanten Kriterium „symptomatische Milzvergrößerung“ identisch ist. Dies ist darin begründet, dass nicht jeder Patient mit einer tastbaren Milz auch diesbezügliche Symptome aufweist. Es kann aufgrund vorhandener Daten jedoch nicht abgeschätzt werden, wie dieser Unterschied bezüglich der hier relevanten Entität „symptomatische Milzvergrößerung“ ist.

Entsprechend des bestimmungsgemäßen Gebrauchs von Ropeginterferon alfa-2b (30) sind weiterhin bestimmte Kontraindikationen zu berücksichtigen, die nicht für eine Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b in Frage kommen. Dies sind u.a. Patienten, die psychiatrische Erkrankungen, schwere Herz-Kreislauf- oder Autoimmunerkrankungen aufweisen. Belastbare Daten zur Häufigkeit dieser Kontraindikationen bei PV-Patienten sind nicht bekannt. Es wird daher für die Herleitung der Größe der Zielpopulation davon ausgegangen, dass eine gewisse Unterschätzung der Größe der Zielpopulation durch einen Abzug von allen 36% der PV-Patienten mit tastbarer Milzvergrößerung durch den Nicht-Abzug von Patienten mit den genannten Kontraindikationen mindestens kompensiert wird. Es ist von einem weitgehenden Ausgleich dieser beiden Unsicherheitsfaktoren auszugehen, so dass insgesamt für diesen Schritt keine generelle Über- oder Unterschätzung der Größe der Patientenpopulation resultiert.

Daraus ergibt sich also die Größe der Zielpopulation zu 64 % der 24.894 in Deutschland lebenden PV-Patienten, also (aufgerundet) 15.933 PV-Patienten in der Zielpopulation.

Zur Berechnung des Anteils der PV-Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland (Zielpopulation), die gesetzlich krankenversichert sind, wird basierend auf den aktuell verfügbaren Daten die Zahl der gesetzlich Krankenversicherten inkl. mitversicherter Angehöriger (aktuell 72.229.000 Personen, Stand Juni 2018 (83)) zur Schätzung der Bevölkerungsgröße Deutschlands (aktuell 82.979.100 Einwohner, Stand 30.09.2018 (73)) ins Verhältnis gesetzt. Es ergibt sich ein Anteil von 87,04 % gesetzlich Krankenversicherter an der Bevölkerung. Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich daraus zu (aufgerundet) 13.869 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ropeginterferon alfa-2b	Patienten lt. Zulassung ohne HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Erheblicher Zusatznutzen	10.526
Ropeginterferon alfa-2b	Patienten lt. Zulassung mit HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Kein Zusatznutzen belegt	3.343

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zwischen Patienten ohne (zVT: Hydroxyurea, HU) und mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber HU (zVT: Ruxolitinib) unterschieden hat (84), ergibt sich die Notwendigkeit, diese beiden Teilpopulationen der Zielpopulation auch hinsichtlich des Zusatznutzens getrennt zu betrachten. Dementsprechend wurde auch in Modul 4 dieses Nutzendossiers vorgegangen und daher sind diese beiden Teilpopulationen auch in Tabelle 3-4 getrennt dargestellt.

Es ergibt sich die Notwendigkeit, die Zielpopulation hinsichtlich des Kriteriums „HU Resistenz oder -Unverträglichkeit“ aufzuteilen. Angaben zur Häufigkeit des Auftretens von HU-Resistenz oder -Unverträglichkeit sind in der Literatur sehr selten und fehlen für Deutschland derzeit völlig. Diese Problematik war auch bereits in der Nutzenbewertung zu Ruxolitinib zu Tage getreten (85). Auch aktuell findet sich keine andere Quelle zur Quantifizierung des Anteils der PV-Patienten, die eine HU-Unverträglichkeit oder Resistenz aufweisen, als (47). Dies wurde durch eine orientierende Recherche bestätigt.

In dieser Publikation wird der Anteil von Patienten, die eine HU-Unverträglichkeit aufweisen, mit 12,6 % angegeben und der (unabhängige) Anteil von Patienten mit HU-Resistenz (jeweils nach den Kriterien des Europäischen Leukämie-Netzwerks (86)) mit 11,5 % (47). In der Summe sind demnach 24,1 % der Patienten in der Teilpopulation der Patienten mit HU-Intoleranz bzw. -Resistenz und komplementär entsprechend 75,9 % der Patienten in der Teilpopulation ohne diese Einschränkungen vertreten. Dieser Anteil wird mehrfach auch in anderen aktuellen Publikationen (die bis Mitte 2017 erschienen waren) genannt (87-89). Jedoch zeigt sich, dass jeweils die Arbeit (47) als Quelle zugrunde liegt, also keine unabhängigen Daten dafür zur Verfügung standen. Daher werden diese beiden Anteile zur Aufteilung der Zielpopulation auf die beiden hinsichtlich der zVT und der Ableitung des Zusatznutzens unterschiedlichen Teilpopulationen herangezogen.

Es ergeben sich damit im Bereich der GKV 10.526 Patienten für die Teilpopulation ohne HU-Unverträglichkeit oder -Resistenz ($13.869 \cdot 0,759 = 10.526$) bzw. 3.343 Patienten für die

Teilpopulation mit HU-Unverträglichkeit oder –Resistenz ($13.869 * 0,241 = 3.343$) – nach Aufrundung (wie in Tabelle 3-4 angegeben).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung wurden mittels unsystematischer Handrecherche zu PV ermittelt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien der bestverfügbaren Evidenz und Sicherheit, auf die sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Bei unsicherer Datenlage wurden, soweit verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

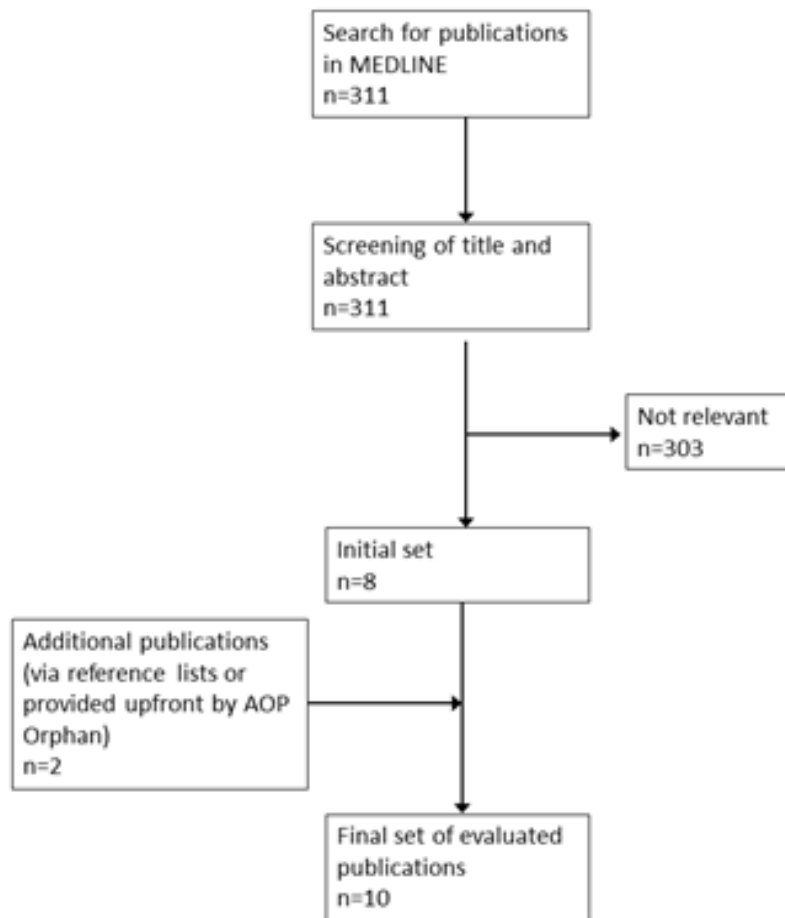
Der therapeutische Bedarf wurde anhand von Texten über die PV ermittelt.

Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung basieren auf den genannten Quellen.

Die bibliografische Literaturrecherche zur Ermittlung des Anteils der PV-Patienten mit Milzvergrößerung wurde am 16.05.2017 in MEDLINE® über die PubMed®-Suchoberfläche durchgeführt. Es wurde die nachfolgende Suchstrategie verwendet:

Search	Query	Items found
#1	Search polycythemia vera[Title/Abstract]	4894
#2	Search splenomegaly[Title/Abstract]	13133
#3	Search (splenomegaly[Title/Abstract]) AND polycythemia vera[Title/Abstract]	311

Die 311 resultierenden Treffer wurden nach relevanten Publikationen durchsucht. Zusätzlich wurden auch die in den Arbeiten zitierten Quellen mit durchsucht und es wurden zwei weitere



Publikationen, die bereits bekannt waren, mit einbezogen. Das flow-chart der Treffer ist nachfolgend wiedergeben:

Die schließlich herangezogenen 10 Publikationen sind im Detail im Text genannt; 8 davon konnten für die Herleitung der Patientenzahl im vorliegenden Modul 3 nicht sinnvoll herangezogen werden. Die Ergebnisse der beiden verbleibenden Publikationen sind im Abschnitt 3.2.4 im Detail dargestellt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Tefferi, A, Vardiman, JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22.
2. Spivak, JL. Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):300-6.
3. Passamonti, F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(2):275-84.
4. Lengfelder, E, Baerlocher, G, Gisslinger, H, Petrides, P, Grieshammer, M. 2018. DGHO Onkopedia Leitlinie Polycythaemia Vera (PV) Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@view/pdf/index.pdf?filename=polycythaemia-vera-pv.pdf> [Zugriff am: 04.02.2019].
5. Lengfelder, E. [Diagnosis and therapy of polycythemia vera in the era of JAK2]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(7):331-6.
6. Siegel, FP, Petrides, PE. Congenital and acquired polycythemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(4):62-8.
7. Gabler, K, Behrmann, I, Haan, C. JAK2 mutants (e.g., JAK2V617F) and their importance as drug targets in myeloproliferative neoplasms. *JAKSTAT*. 2013;2(3):e25025.
8. Quintas-Cardama, A, Kantarjian, H, Cortes, J, Verstovsek, S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(2):127-40.
9. Vannucchi, AM, Antonioli, E, Guglielmelli, P, Rambaldi, A, Barosi, G, Marchioli, R, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840-6.
10. Vannucchi, AM, Guglielmelli, P. JAK2 mutation-related disease and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(5):496-506.
11. Barbui, T, Finazzi, G, Falanga, A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013;122(13):2176-84.
12. Tefferi, A, Rumi, E, Finazzi, G, Gisslinger, H, Vannucchi, AM, Rodeghiero, F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-81.
13. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med*. 1995;123(9):656-64.
14. Hensley, B, Geyer, H, Mesa, R. Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(5):609-17.
15. Lengfelder, E, Grieshammer, M, Koschmieder, S. Diagnosis and treatment of polycythemia vera in 2015. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(20):1501-6.
16. Kiladjian, JJ, Cervantes, F, Leebeek, FW, Marzac, C, Cassinat, B, Chevret, S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood*. 2008;111(10):4922-9.

17. Pourcelot, E, Trocme, C, Mondet, J, Bailly, S, Toussaint, B, Mossuz, P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications. *Exp Hematol.* 2014;42(5):360-8.
18. Hasselbalch, HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood.* 2012;119(14):3219-25.
19. Abellsson, J, Andreasson, B, Samuelsson, J, Hultcrantz, M, Ejerblad, E, Johansson, B, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(10):2226-30.
20. Johansson, P, Mesa, R, Scherber, R, Abellsson, J, Samuelsson, J, Birgegard, G, et al. Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(3):441-4.
21. Scherber, R, Dueck, AC, Johansson, P, Barbui, T, Barosi, G, Vannucchi, AM, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood.* 2011;118(2):401-8.
22. Mesa, RA, Niblack, J, Wadleigh, M, Verstovsek, S, Camoriano, J, Barnes, S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer.* 2007;109(1):68-76.
23. Emanuel, RM, Dueck, AC, Geyer, HL, Kiladjan, JJ, Slot, S, Zweegman, S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4098-103.
24. Stein, BL, Moliterno, AR, Tiu, RV. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Ann Hematol.* 2014;93(12):1965-76.
25. Alvarez-Larran, A, Bellosillo, B, Martinez-Aviles, L, Saumell, S, Salar, A, Abella, E, et al. Postpolycythaemic myelofibrosis: frequency and risk factors for this complication in 116 patients. *Br J Haematol.* 2009;146(5):504-9.
26. Passamonti, F, Rumi, E, Pietra, D, Elena, C, Boveri, E, Arcaini, L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010;24(9):1574-9.
27. Finazzi, G, Caruso, V, Marchioli, R, Capnist, G, Chisesi, T, Finelli, C, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005;105(7):2664-70.
28. Passamonti, F, Rumi, E, Pungolino, E, Malabarba, L, Bertazzoni, P, Valentini, M, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10):755-61.
29. Berlin, N. Polycythemia vera. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17(5):1191-210.
30. European Medicines Agency. EPAR Besremi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
31. de Jong, PA, van Ufford, HM, Baarslag, HJ, de Haas, MJ, Wittebol, SH, Quekel, LG, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):745-53.
32. Peddu, P, Shah, M, Sidhu, PS. Splenic abnormalities: a comparative review of ultrasound, microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography. *Clin Radiol.* 2004;59(9):777-92.

33. Pozo, AL, Godfrey, EM, Bowles, KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009;23(3):105-11.
34. Robertson, F, Leander, P, Ekberg, O. Radiology of the spleen. *Eur Radiol.* 2001;11(1):80-95.
35. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Clinical Study Protocol PROUD-PV. 2016.
36. McMullin, MF, Wilkins, BS, Harrison, CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol.* 2016;172(3):337-49.
37. Mesa, R, Miller, CB, Thyne, M, Mangan, J, Goldberger, S, Fazal, S, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer.* 2016;16:167.
38. Marchioli, R, Finazzi, G, Specchia, G, Cacciola, R, Cavazzina, R, Cilloni, D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1):22-33.
39. Barbui, T, Tefferi, A, Vannucchi, AM, Passamonti, F, Silver, RT, Hoffman, R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018;32(5):1057-69.
40. Vannucchi, AM, Pieri, L, Susini, MC, Guglielmelli, P. BCR-ABL1-negative chronic myeloid neoplasms: an update on management techniques. *Future Oncol.* 2012;8(5):575-93.
41. Landolfi, R, Marchioli, R, Kutti, J, Gisslinger, H, Tognoni, G, Patrono, C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350(2):114-24.
42. McMullin, MF, Bareford, D, Campbell, P, Green, AR, Harrison, C, Hunt, B, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130(2):174-95.
43. Navarra, P, Preziosi, P. Hydroxyurea: new insights on an old drug. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1999;29(3):249-55.
44. Spivak, JL, Hasselbalch, H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(3):403-14.
45. Dingli, D, Tefferi, A. Hydroxyurea: The drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2006;1(2):69-74.
46. Gilbert, HS. Current management in polycythemia vera. *Semin Hematol.* 2001;38(1 Suppl 2):25-8.
47. Alvarez-Larran, A, Pereira, A, Cervantes, F, Arellano-Rodrigo, E, Hernandez-Boluda, JC, Ferrer-Marin, F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012;119(6):1363-9.
48. European Medicines Agency. EPAR Jakavi (EMA/139813/2015). 2015.
49. Alimam, S, Harrison, C. Experience with ruxolitinib in the treatment of polycythaemia vera. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(4):139-51.
50. McKeage, K. Ruxolitinib: A Review in Polycythaemia Vera. *Drugs.* 2015;75(15):1773-81.
51. Lussana, F, Cattaneo, M, Rambaldi, A, Squizzato, A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2017;93(3):339-47.
52. Porpaczy, E, Tripolt, S, Hoelbl-Kovacic, A, Gisslinger, B, Bago-Horvath, Z, Casanova-Hevia, E, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood.* 2018.
53. Novartis Europharm Limited. 2018. Fachinformation zu Jakavi®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014060> [Zugriff am: 31.01.2019].

54. Tefferi, A, Pardanani, A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(12):1188-91.
55. Hasselbalch, HC. Interferon Alpha2 in the Treatment of Hematological Malignancies. Status and Perspectives. *Current Drug Targets.* 2011;12(3):387-91.
56. Quintas-Cardama, A, Kantarjian, H, Manshouri, T, Luthra, R, Estrov, Z, Pierce, S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5418-24.
57. Stauffer Larsen, T, Iversen, KF, Hansen, E, Mathiasen, AB, Marcher, C, Frederiksen, M, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leuk Res.* 2013;37(9):1041-5.
58. Andersen, CL, Andreassen, B, Hasselbalch, H, Hultcrantz, M, al., e. Nordic Guidelines on the diagnosis and treatment of patients with myeloproliferative neoplasms. 2013.
59. Hatalova, A, Schwarz, J, Gotic, M, Penka, M, Hrubisko, M, Kusec, R, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol.* 2018.
60. Gisslinger, H, Ludwig, H, Linkesch, W, Chott, A, Fritz, E, Radaszkiewicz, T. Long-term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. *Lancet.* 1989;1(8639):634-7.
61. Orphanet Berichtsreihe - Datenerhebung Juni 2018. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Nr. 1: Alphabetische Liste der Krankheiten. 2018.
62. Visser, O, Trama, A, Maynadie, M, Stiller, C, Marcos-Gragera, R, De Angelis, R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(17):3257-66.
63. Moulard, O, Mehta, J, Fryzek, J, Olivares, R, Iqbal, U, Mesa, RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014;92(4):289-97.
64. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Report on the maintenance of the orphan designation criteria at the time of MA application or type II variation. 2018.
65. Brochmann, N, Flachs, EM, Christensen, AI, Andersen, CL, Juel, K, Hasselbalch, HC, et al. A nationwide population-based cross-sectional survey of health-related quality of life in patients with myeloproliferative neoplasms in Denmark (MPNhealthSurvey): survey design and characteristics of respondents and nonrespondents. *Clin Epidemiol.* 2017;9:141-50.
66. Johansson, P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(3):171-3.
67. Roaldsnes, C, Holst, R, Frederiksen, H, Ghanima, W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol.* 2017;98(1):85-93.
68. Titmarsh, GJ, Duncombe, AS, McMullin, MF, O'Rorke, M, Mesa, R, De Vocht, F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014;89(6):581-7.
69. Titmarsh, GJ, Duncombe, AS, McMullin, MF, O'Rorke, M, Mesa, R, De Vocht, F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis (Correction). *Am J Hematol.* 2015;90(9):850.
70. Rohrbacher, M, Berger, U, Hochhaus, A, Metzgeroth, G, Adam, K, Lahaye, T, et al. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence

and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia*. 2009;23(3):602-4.

71. Griesshammer, M, Gisslinger, H, Mesa, R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2015;94(6):901-10.

72. Tibes, R, Mesa, RA. Emerging drugs for polycythemia vera. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18(3):393-404.

73. Destatis. 2019. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2018; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=CF81EB38E2D1B6D922D341DF5859113C.InternetLive2 [Zugriff am: 08.02.2019].

74. Dan, K, Yamada, T, Kimura, Y, Usui, N, Okamoto, S, Sugihara, T, et al. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2006;83(5):443-9.

75. Abdulkarim, K, Samuelsson, J, Johansson, P, Andreasson, B. Risk factors for vascular complications and treatment patterns at diagnosis of 2389 PV and ET patients: Real-world data from the Swedish MPN Registry. *Eur J Haematol*. 2017;98(6):577-83.

76. Carneskog, J, Wadenvik, H, Fjalling, M, Kutti, J. Assessment of spleen size using gamma camera scintigraphy in newly diagnosed patients with essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Eur J Haematol*. 1996;56(3):158-62.

77. Boiocchi, L, Gianelli, U, Iurlo, A, Fend, F, Bonzheim, I, Cattaneo, D, et al. Neutrophilic leukocytosis in advanced stage polycythemia vera: hematopathologic features and prognostic implications. *Mod Pathol*. 2015;28(11):1448-57.

78. Murphy, P, Ahmed, N, Hassan, HT. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor correlate with splenomegaly in polycythemia vera. *Leuk Res*. 2002;26(11):1007-10.

79. Gianelli, U, Iurlo, A, Vener, C, Moro, A, Fermo, E, Bianchi, P, et al. The significance of bone marrow biopsy and JAK2V617F mutation in the differential diagnosis between the "early" prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(3):336-42.

80. Pearson, TC. Evaluation of diagnostic criteria in polycythemia vera. *Semin Hematol*. 2001;38(1 Suppl 2):21-4.

81. Wolf, BC, Banks, PM, Mann, RB, Neiman, RS. Splenic hematopoiesis in polycythemia vera. A morphologic and immunohistologic study. *Am J Clin Pathol*. 1988;89(1):69-75.

82. Geyer, H, Scherber, R, Kosiorek, H, Dueck, AC, Kiladjian, JJ, Xiao, Z, et al. Symptomatic Profiles of Patients With Polycythemia Vera: Implications of Inadequately Controlled Disease. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):151-9.

83. BMG. 2019. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF15Bund_Juni 2018; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf [Zugriff am: 08.02.2019].

84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Ropoginterferon alfa-2b (2017-B-139). 2017.

85. IQWiG. 2015. Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-833/2015-07-13_A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff am: 19.07.2018].

86. Barosi, G, Birgegard, G, Finazzi, G, Griesshammer, M, Harrison, C, Hasselbalch, H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010;148(6):961-3.
87. Gerds, AT, Dao, KH. Polycythemia Vera Management and Challenges in the Community Health Setting. *Oncology.* 2017;92(4):179-89.
88. Nazha, A, Khoury, JD, Verstovsek, S, Daver, N. Second line therapies in polycythemia vera: What is the optimal strategy after hydroxyurea failure? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;105:112-7.
89. Sever, M, Newberry, KJ, Verstovsek, S. Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(12):2685-90.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ropeginterferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Subkutane Injektion, 2-Wochen Intervall im Einleitungsjahr und 4-Wochen Intervall im Erhaltungsjahr	Einleitungsjahr: 26 Erhaltungsjahr: 13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Hydroxyurea	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Oral, kontinuierlich, täglich 1 bis 2-mal	365	1
Ruxolitinib	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Oral, kontinuierlich, täglich 2-mal	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel (Ropeginterferon alfa-2b) sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den entsprechenden Fachinformationen bzw. der *Summary of Product Characteristics* (SmPC) entnommen (1-3). Für die Darstellung der zu erwartenden Dosierungsfrequenz für Ropeginterferon alfa-2b wird im vorliegenden Dossier nicht streng nach den Maximal-Angaben in der SmPC sondern einem Szenario entsprechend der Erkenntnisse zum realen Dosierungsverhalten in der offenen Phase I/II Dosis-Eskalationsstudie PEGINVERA dargestellt (dazu weiter unten im Detail).

Ropeginterferon alfa-2b

Ropeginterferon alfa-2b wird mittels eines vorab mit Injektionslösung befüllten Fertigpens zur subkutanen Applikation verabreicht. Ein Fertigpen enthält 250 µg Injektionslösung. Mit dem Pen werden zwei Injektionsnadeln zur Verfügung gestellt, so dass der Pen zweimal benutzt

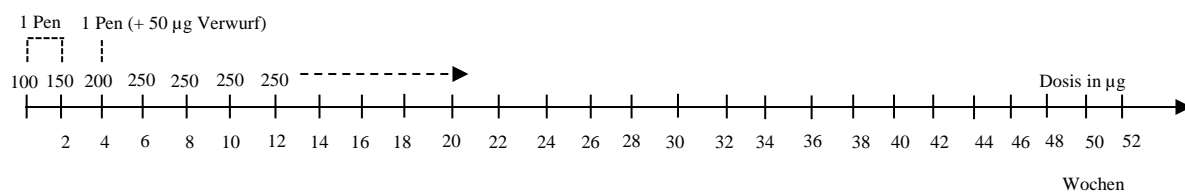
werden kann. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank ist der Pen nach der ersten Benutzung für 30 Tage haltbar, kann also in dieser Zeitspanne wiederverwendet werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für erwachsene Patienten beträgt laut SmPC in der Titrationsphase 100 µg (50 µg für Patienten, welche bereits eine zytostatische Therapie erhalten), welche schrittweise im Zwei-Wochen Intervall um 50 µg erhöht wird, bis eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wird. Die maximale, empfohlene Dosis in der Titrationsphase beträgt 1000 µg alle vier Wochen. Mit Stabilisierung der hämatologischen Parameter beginnt die Erhaltungsphase. Grundsätzlich sind für das Dosierungsverhalten in der Titrations- und Erhaltungsphase jedoch stets die patientenindividuellen Umstände hinsichtlich der hämatologischen Response sowie Verträglichkeit zu berücksichtigen (3). Nach dem Erreichen der stabilen Dosierung soll diese für mindestens 1,5 Jahre (18 Monate) konstant gehalten werden (3).

Für die Darstellung der zu erwartenden Dosierungsfrequenz für Ropeginterferon alfa-2b wird hier im Modul 3 des vorliegenden Dossiers ein realistisches Szenario des zu erwartenden Dosierungsverhaltens im Versorgungsalltag dargestellt, abgeleitet aus der offenen, prospektiven, multizentrischen und über sieben Jahre laufenden Phase I/II Dosis-Eskalationsstudie PEGINVERA (4). Daraus wird abgeleitet, dass im Einleitungsjahr in der für maximal sechs Wochen angenommenen Titrationsphase, vier Injektionen erfolgen, wofür drei Pens erforderlich sind.

In den darauf folgenden 46 Wochen des Einleitungsjahres werden dann weitere 23 Injektionen angesetzt. Das Dosierverhalten unter realistischen Versorgungsbedingungen (wie sie in der Studie PEGINVERA vorgelegen haben), hat eine mittlere Dosis von 250 µg aller zwei Wochen ergeben (4). Damit wird genau ein Pen alle zwei Wochen, also 23 Pens für diese 46 Wochen benötigt. Somit ergibt sich im Einleitungsjahr ein Verbrauch von insgesamt 26 Pens (siehe Abbildung 3-4).

Abbildung 3-4: Dosierungsschema zu Ropeginterferon alfa-2b im Einleitungsjahr

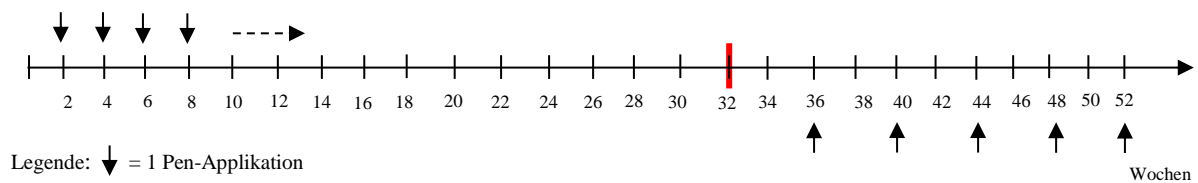


Eine Reduktion der Anzahl der Anwendungen für Ropeginterferon alfa-2b sollte bei bestimmungsgemäßem Gebrauch frühestens nach eineinhalb Jahren einsetzen (3). Damit ist das zweite Behandlungsjahr ein „Übergangsjahr“, da im Laufe dieses Jahres die seit dem Ende der Titrationsphase bestehende stabile Dosierung endet und danach eine Dosisreduktion zu erwarten ist.

Demzufolge wird in den ersten 32 Wochen des Übergangsjahres weiterhin ein Pen alle zwei Wochen appliziert, bis Woche 32 also insgesamt 16 Pens. Die 32 Wochen ergeben sich aus den

bis zum Verstreichen von insgesamt 18 Monaten stabiler Erhaltungstherapie im zweiten Behandlungsjahr noch ausstehenden 26 Wochen Behandlungsdauer plus den sechs Wochen der Titrationsphase aus dem Einleitungsjahr. In den verbleibenden 20 Wochen des Übergangsjahres (32 Wochen + 20 Wochen = 52 Wochen) wird dann von einer vierwöchigen Injektionsfrequenz von jeweils 250 µg Ropeginterferon alfa-2b ausgegangen. Für dieses Intervall des Übergangsjahres werden also weitere fünf Pens benötigt. Damit werden im Übergangsjahr insgesamt 21 Pens benötigt (siehe Abbildung 3-5). Das Übergangsjahr dient der Illustration, wie der Übergang der Dosierung vom Einleitungsjahr auf die Erhaltungsjahre vorzustellen ist.

Abbildung 3-5: Dosierungsschema von Ropeginterferon alfa-2b im Übergangsjahr



In den darauffolgenden Behandlungsjahren (Erhaltungsjahre) werden schließlich in Fortsetzung des bereits in den letzten 20 Wochen des Übergangsjahres vorhandenen Dosierschemas insgesamt pro Jahr 13 Injektionen angesetzt (ein Pen alle vier Wochen). Für die Darstellung der Kosten für Ropeginterferon alfa-2b im vorliegenden Dossier werden das Einleitungs- sowie das Erhaltungsjahr dargestellt.

Hydroxyurea

Die Fachinformation zu HU gibt an, mit einer Dosierung von 15 - 20 mg/kg/Tag zu beginnen. Die Therapie mit HU sollte individuell angepasst werden, um den Hämatokrit unter 45 % und die Anzahl der Thrombozyten unter $400 \times 10^9/l$ zu halten. Bei den meisten Patienten kann dies mit einer kontinuierlich eingenommenen Dosis von durchschnittlich 500 – 1.000 mg pro Tag erzielt werden (1). Insofern wird im Folgenden des Dossiers mit einer Spannweite von 500 – 1.000 mg pro Tag für HU gerechnet.

Ruxolitinib

Ruxolitinib ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia Vera, die resistent oder intolerant gegenüber HU sind. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene beträgt täglich zwei Tabletten mit 10 mg, die maximale Dosis beträgt täglich zwei Tabletten mit 25 mg Ruxolitinib. Die Behandlung mit Ruxolitinib erfolgt oral und kontinuierlich (2). Analog zur Darstellung des Verbrauchs von Ropeginterferon alfa-2b und HU, wird im Dossier der minimale und maximale Verbrauch von Ruxolitinib dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ropeginterferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Subkutane Injektion, 2-Wochen Intervall im Einleitungsjahr und 4-Wochen Intervall im Erhaltungsjahr	Einleitungsjahr: 26 Erhaltungsjahr: 13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Hydroxyurea	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Oral, kontinuierlich, täglich 1 bis 2-mal	365
Ruxolitinib	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Oral, kontinuierlich, täglich 2-mal	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ropeginterferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Einleitungs-jahr: 26 Erhaltungs-jahr: 13	Einleitungs-jahr: 500 µg (alle 2 Wochen 250 µg subkutane Injektion) ¹ Erhaltungs-jahr: 250 µg (alle 4 Wochen 250 µg subkutane Injektion)	Einleitungs-jahr: 250 µg * 26 = 6,5 mg pro Jahr Erhaltungs-jahr: 250 µg * 13 = 3,25 mg pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Hydroxyurea	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	365	500 – 1.000 mg (1 – 2 x täglich Oral)	0,5g - 1g * 365 = 182,5g - 365g pro Jahr ²
Ruxolitinib	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	365	20 – 50 mg (2x täglich Oral)	0,02g – 0,050g * 365 = 7,3g - 18,25g pro Jahr ³
¹ : Abweichender Verbrauch in der Titrationsphase in den ersten 6 Wochen (siehe Abbildung 3-4) ² : DDD für HU: 1,75g O ³ : DDD für Ruxolitinib: 30mg O				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe Hydroxyurea bzw. Ruxolitinib wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 2). Der Verbrauch für Ropeginterferon alfa-2b ermittelt sich aus den zuvor in Abschnitt 3.3.1 dargestellten Dosierungsschemata für das Einleitungsjahr (Abbildung 3-4) sowie das Erhaltungsjahr.

Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WiDO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (5). Ist keine DDD vorhanden oder weicht die in der entsprechenden Fachinformation vorgegebene Dosierung von der DDD ab, wird lediglich der Verbrauch angegeben (Anzahl der Anwendungen pro Jahr (365) * empfohlene Dosierung aus der entsprechenden Fachinformation bzw. SmPC).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-8 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)	<u>Besremi®:</u> 2.777,40	<u>Besremi®:</u> 2.620,24 (1,77 ^a ; 155,39 ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Hydroxyurea (HYDROXYCARBAMID Ribosepharm 500 mg Hartkapseln)	<u>HYDROXYCARBAMID Ribosepharm 500 mg Hartkapseln:</u> 137,09 (100 Hartkapseln à 500 mg Hydroxycarbamid)	<u>HYDROXYCARBAMID Ribosepharm 500 mg Hartkapseln:</u> 129,34 (1,77 ^a ; 5,98 ^b)
Ruxolitinib (Jakavi®) ¹	<u>Jakavi® 10 mg Tabletten:</u> 3.953,54 (56 Tabletten à 10 mg Ruxolitinib) <u>Jakavi® 20 mg Tabletten:</u> 3.953,54 (56 Tabletten à 20 mg Ruxolitinib)	<u>Jakavi® 10 mg Tabletten:</u> 3.729,26 (1,77 ^a , 222.51 ^c) <u>Jakavi® 20 mg Tabletten:</u> 3.729,26 (1,77 ^a , 222.51 ^c)
¹ : Es werden die Packungsgrößen dargestellt, welche am wirtschaftlichsten die minimale sowie maximale Tagesdosis ermöglichen. a: Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1 b: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung bzw. die Packungen gewählt, welche die entsprechend der Fachinformation angezeigte Dosierung am wirtschaftlichsten erzielt. Importierte Arzneimittel, sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt. Die jeweiligen Informationen zu den Kosten entstammen der Lauer-Fischer Datenbank (Stand des Datensatzes: 15.07.2019). Im Folgenden soll beispielhaft die Herleitung der errechneten Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt werden.

Besremi® (Ropeginterferon alfa-2b), 250 µg Fertigpen:

- Apothekenabgabepreis: 2.777,40 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 155,39 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 2.620,24 € pro Packung (Pen) für die GKV.

HYDROXYCARBAMID Ribosepharm 500mg Hartkapseln (Hydroxycarbamid), 100 Stück:

- Apothekenabgabepreis: 137,09 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b: 5,98 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 129,34 € pro Packung für die GKV.

Jakavi® (Ruxolitinib), 10 mg, 56 Stück:

- Apothekenabgabepreis: 3.953,54 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 222,51 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 3.729,26 € pro Packung für die GKV.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die

Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ropeginterferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Kontrolle des Hämoglobin- und Hämatokritwertes, der Anzahl der Leukozyten und der Anzahl der Thrombozyten	Einleitungsjahr: Einmal vor Therapiebeginn und 1 x monatlich Erhaltungsjahr: 1 x monatlich	Einleitungsjahr: 13 Erhaltungsjahr: 12
		Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion	1 x monatlich	12
		Ophthalmologische Untersuchung	Einleitungsjahr: 2 x pro Jahr Erhaltungsjahr: 1 x pro Jahr	Einleitungsjahr: 2 Erhaltungsjahr: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Hydroxyurea	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Kontrolle des Hämoglobin- und Hämatokritwertes, der Anzahl der Leukozyten und der Anzahl der Thrombozyten	Einleitungsjahr: Einmal vor Therapiebeginn und 1 x wöchentlich Erhaltungsjahr: 1x wöchentlich	Einleitungsjahr: 53 Erhaltungsjahr: 52
		Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion	1 x monatlich	12
Ruxolitinib	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Kontrolle des Hämoglobin- und Hämatokritwertes, der Anzahl der Leukozyten und der Anzahl der Thrombozyten	Einleitungsjahr: einmal vor Therapiebeginn und alle 2 Wochen während der Einleitungsphase. Erhaltungsjahr: -	Einleitungsjahr: 13 Erhaltungsjahr: -

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Den entsprechenden Fachinformationen bzw. der SmPC kann entnommen werden, dass regelmäßig die Hämoglobinwerte, die Anzahl der Leukozyten sowie die Anzahl der Thrombozyten überprüft werden müssen. Darüber hinaus muss in regelmäßigen Abständen die Leber- und Nierenfunktion überprüft werden. Zusätzlich wird für Ropeginterferon alfa-2b eine Augenärztliche Untersuchung empfohlen (1-3). In der aktuellen Fassung des EBM ist die ophthalmologische sowie die dermatologische Untersuchung einmal für Patienten bis zum vollendeten 59. Lebensjahr und einmal für Patienten ab dem 60. Lebensjahr verzeichnet. Das Alter der Patienten in den Zulassungsstudien (PROUD PV und CONTI PV) betrug im Median 60 Jahre (6, 7). Daher wird für die Berechnung der Kosten im Folgenden die EBM-Position für Patienten ab Beginn des 60. Lebensjahres für die ophthalmologische sowie die dermatologische Untersuchung herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Untersuchung einmal vor Therapiebeginn und pro Jahr zur Verlaufskontrolle ausreichend ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM 32120: Mechanisiertes Blutbild	0,50
EBM 32066: Kreatinin (Jaffé-Methode)	0,25
EBM 32071: Gamma-GT	0,25
EBM 32069: GOT	0,25
EBM 32070: GPT	0,25
EBM 32068: Alkalische Phosphatase	0,25
EBM 32064: Harnsäure	0,25
EBM 06212: Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	16,23
EBM 10212: Hautärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	15,48

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) entnommen (Stand: 2. Quartal 2019) (8).

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-2 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^{&}
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ropeginterferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	Mechanisieretes Blutbild*	<u>Einleitungsjahr:</u> 13 x 0,50 = 6,5 <u>Erhaltungsjahr:</u> 12 x 0,50 = 6	<u>Einleitungsjahr:</u> 90.148,5 <u>Erhaltungsjahr:</u> 83.214
		Kreatinin	12 x 0,25 = 3	41.607
		Gamma-GT	12 x 0,25 = 3	41.607
		GOT	12 x 0,25 = 3	41.607
		GPT	12 x 0,25 = 3	41.607
		Alkalische Phosphatase	12 x 0,25 = 3	41.607
		Harnsäure	12 x 0,25 = 3	41.607
		Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	<u>Einleitungsjahr:</u> 2 x 16,23 = 32,46 <u>Erhaltungsjahr:</u> 1 x 16,23	<u>Einleitungsjahr:</u> 450.187,74 <u>Erhaltungsjahr:</u> 225.093,87
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Hydroxyurea	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Mechanisieretes Blutbild*	<u>Einleitungsjahr:</u> 53 x 0,50 = 26,50 <u>Erhaltungsjahr:</u> 52 x 0,50 = 26	<u>Einleitungsjahr:</u> 278.939 <u>Erhaltungsjahr:</u> 273.676
		Kreatinin	12 x 0,25 = 3	31.578
		Gamma-GT	12 x 0,25 = 3	31.578
		GOT	12 x 0,25 = 3	31.578
		GPT	12 x 0,25 = 3	31.578
		Alkalische Phosphatase	12 x 0,25 = 3	31.578
		Harnsäure	12 x 0,25 = 3	31.578
		Hautärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	<u>Einleitungsjahr:</u> 2 x 15,48 = 30,96 <u>Erhaltungsjahr:</u> 1 x 15,48	<u>Einleitungsjahr:</u> 325.884,96 <u>Erhaltungsjahr:</u> 162.942,48

Ruxolitinib	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit	Mechanisiertes Blutbild*	<u>Einleitungsjahr:</u> 13 x 0,50 = 6,5 <u>Erhaltungsjahr:</u> -	<u>Einleitungsjahr:</u> 21.729,5 <u>Erhaltungsjahr:</u> -
-------------	---	--------------------------	---	--

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ropeginterferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	<u>Einleitungsjahr:</u> 68.183,2 <u>Erhaltungsjahr:</u> 34.103,35	<u>Einleitungsjahr:</u> 945.632.800,8 <u>Erhaltungsjahr:</u> 472.979.361,15
	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU-Resistenz bzw. - Unverträglichkeit		<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-Resistenz bzw. - Unverträglichkeit		<u>Einleitungsjahr:</u> 227.936.437,6 <u>Erhaltungsjahr:</u> 114.007.499,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Hydroxyurea	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne HU-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-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: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und empfohlenen Tagesdosen sowie den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Bei den Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurde jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl an GKV-Versicherten Patienten in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets A des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass alle prinzipiell in der Zielpopulation befindlichen Patienten auch tatsächlich mit Ropeginterferon alfa-2b behandelt werden. Dies ergibt sich einerseits aus den Empfehlungen der Leitlinien, die primär Patienten mit höherem Risiko für eine zytoreduktive Therapie geeignet sehen (9). Dies hat auch eine Analyse der Versorgungssituation aus den USA bestätigt, die gezeigt hat, dass ca. 39 % der PV-Patienten weder Phlebotomien noch HU erhalten (10). Prinzipiell ist davon auszugehen, dass diese Verhältnisse auch auf Deutschland zutreffen. Obwohl es sich bei diesen Daten um eine Querschnittsanalyse handelt, ist nicht davon auszugehen, dass sich dies im Zeitverlauf relevant ändert. Somit ist dauerhaft von einem Anteil von 61 % der Patienten auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden.

Somit ergibt sich ein realistischer Versorgungsanteil von ca. 61 % der Patienten in der Zielpopulation, für die eine Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erwarten ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist zu erwarten, dass Verordnungen von Besremi® voraussichtlich schrittweise generiert werden, sodass vermutlich nur ein Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4) unmittelbar nach Produkteinführung behandelt wird.

Entsprechend der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Versorgungssituation, sind die gesamten Jahrestherapiekosten der GKV sowohl für Ropeginterferon alfa-2b als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien jeweils auf 61 % der in Tabelle 3-12 angegebenen Werte zu reduzieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Arzneimittelkosten wurden der Datenbank der Lauer-Fischer GmbH (Stand des Datensatzes: 15.07.2019) entnommen. Angaben zur Dosierung stammen aus den jeweiligen Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wurde die amtliche Fassung des ATC-Index des WIdO verwendet (Stand: 2019). Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden der aktuellen Version des EBM entnommen (Stand: 2. Quartal 2019). Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Hikma Farmacêutica. 2018. Fachinformation zu Hydroxycarbamid Ribosepharm 500 mg Hartkapseln; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021059> [Zugriff am: 04.02.2019].
2. Novartis Pharma GmbH. 2018. Fachinformation zu Jakavi®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014060> [Zugriff am: 04.02.2019].
3. European Medicines Agency. EPAR Besremi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
4. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Clinical Study Report (FINAL) PEGINVERA. 2018.
5. Wissenschaftliches Institut der AOK, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019.
6. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Clinical Study Report PROUD-PV. 2017.
7. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Clinical Study Report on the Longitudinal Evaluatuion of AOP2014 in Comparison to a Control Group (Standard First Line Treatment) through 36 Months of Treatment. 2018.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. 2019.
9. Lengfelder, E, Baerlocher, G, Gisslinger, H, Petrides, P, Griebhammer, M. 2018. DGHO Onkopedia Leitlinie Polycythaemia Vera (PV) Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@view/pdf/index.pdf?filename=polycythaemia-vera-pv.pdf> [Zugriff am: 04.02.2019].
10. Podoltsev, NA, Zhu, M, Zeidan, AM, Wang, R, Wang, X, Davidoff, AJ, et al. The impact of phlebotomy and hydroxyurea on survival and risk of thrombosis among older patients with polycythemia vera. Blood Advances. 2018;2:2681-90.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 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 Leberdekomensation, 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).

Art 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 Fertigen 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.

4.3 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)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dosistitratonsphase

Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Ropeginterferon alfa-2b in der Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) ist die Dauer bis zum Erreichen der individuellen Optimaldosis länger als bei Hydroxycarbamid. In einer klinischen Studie zur Polycythaemia vera war das Ende der individuellen Titrationsphase mit Ropeginterferon alfa-2b nach einer etwa 3,7-monatigen Behandlung erreicht, mit Hydroxycarbamid dagegen bereits nach einer etwa 2,6-monatigen Behandlung. Bei Patienten, deren erhöhte Blutzellzahl zur Vermeidung von

Thrombosen oder Blutungen rasch gesenkt werden muss, sind daher möglicherweise andere Arzneimittel (z. B. Hydroxycarbamid) vorzuziehen.

Während der Titrationsphase ist die Wirksamkeit in Bezug auf die durch die Grunderkrankung verursachten kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken möglicherweise noch nicht vollständig vorhanden. Die Patienten müssen, insbesondere in der Titrationsphase, engmaschig überwacht werden. Auch nach Erreichen der individuellen Optimaldosis sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, einschließlich der Bestimmung von Hämatokrit, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, durchgeführt werden. Eine Phlebotomie kann als Notfallmaßnahme zur Normalisierung der erhöhten Blutviskosität erforderlich werden.

Endokrines System

Vor Beginn einer Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b muss jede Form einer vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung mit konventioneller Therapie behandelt und kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Patienten, die im Laufe der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b Symptome entwickeln, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hinweisen, sollten ihren TSH-Spiegel (Thyroidea-stimulierendes Hormon) bestimmen lassen. Wenn die TSH-Konzentrationen auf Werte innerhalb des Normalbereiches gebracht werden können, kann die Therapie fortgesetzt werden.

In Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten, wurde die Entwicklung eines Diabetes mellitus festgestellt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit einem bestehenden Diabetes mellitus, die medikamentös nicht optimal eingestellt sind, sollten keine Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b beginnen. Patienten, die diese Erkrankung im Laufe der Therapie entwickeln und medikamentös nicht eingestellt werden können, sollten die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b abbrechen.

Zentrales Nervensystem (ZNS)

Bei einigen Patienten wurden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b Wirkungen am ZNS, insbesondere Depressionen, festgestellt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Mit anderen Arzneimitteln, die Interferon-alfa enthalten, sind ebenfalls ZNS-Wirkungen beobachtet worden, wie beispielsweise Suizidgedanken, versuchter Suizid, Aggression, bipolare Störung, Manie und Verwirrtheit. Patienten sollten engmaschig auf jegliche Symptome psychiatrischer Störungen hin überwacht werden. Im Falle des Auftretens solcher Symptome sollte der behandelnde Arzt eine geeignete Behandlung in Erwägung ziehen. Sollten die psychiatrischen Symptome sich verschlimmern, wird empfohlen die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b abzubrechen. Ropeginterferon alfa-2b darf bei bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Störungen, insbesondere schwerer Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuch nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Kardiovaskuläres System

Kardiale Ereignisse, einschließlich Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und ischämische Herzkrankheit, wurden mit der Behandlung mit Interferon alfa in Verbindung

gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b engmaschig überwacht werden. Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie bei Patienten, die kürzlich einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt erlitten haben (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Respiratorisches System

Atemwegserkrankungen wie Lungeninfiltration, Pneumonitis, Pneumonie oder pulmonal-arterielle Hypertonie wurden in seltenen Fällen bei Patienten unter Therapie mit Interferon alfa festgestellt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, bei denen respiratorische Symptome auftreten, sollten engmaschig überwacht werden und die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b muss, falls erforderlich, abgebrochen werden.

Visuelles System

Schwere Augenerkrankungen, wie Retinopathie, retinale Blutung, retinale Exsudate, Retinaablösung und arterieller oder venöser retinaler Gefäßverschluss, die zur Erblindung führen können, wurden in seltenen Fällen bei Patienten unter Therapie mit Interferon alfa beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei den Patienten sollten vor und während der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b Augenuntersuchungen durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit Retinopathie-assoziiierter Erkrankung, wie Diabetes mellitus oder Hypertonie. Bei jedem Patienten, der über eine Verschlechterung oder einen Verlust seines Sehvermögens oder über sonstige Augensymptome berichtet, sollte unverzüglich eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Bei Auftreten neuer oder Verschlechterung bestehender Augenerkrankungen sollte ein Abbruch der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b in Erwägung gezogen werden.

Akute Hypersensitivität

Bei anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten, wurden in seltenen Fällen schwerwiegende akute Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) festgestellt. In diesem Fall muss die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b abgesetzt und unverzüglich eine entsprechende medizinische Therapie eingeleitet werden. Bei vorübergehendem Hautausschlag ist eine Unterbrechung der Behandlung nicht erforderlich.

Leberfunktion

Unter Interferon-alfa-Therapie wurden hepatotoxische Wirkungen mit potenziell signifikanten Anstiegen der Leberenzymspiegel beschrieben. Leberinsuffizienz bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion wurde bei anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei mit Ropeginterferon alfa-2b behandelten Patienten wurden erhöhte Werte für ALT (≥ 3 -facher oberer Normgrenzwert), AST (≥ 3 -facher oberer Normgrenzwert), GGT (≥ 3 -facher

oberer Normgrenzwert) und Bilirubin (> 2-facher oberer Normgrenzwert) beobachtet. Diese Anstiege waren in den meisten Fällen vorübergehend und traten im ersten Behandlungsjahr auf.

Leberfunktionsstörungen wurden bei Patienten nach einer Langzeittherapie mit Ropeginterferon alfa-2b berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Leberenzyme und Leberfunktion sollten daher bei Patienten unter Langzeittherapie mit Ropeginterferon alfa-2b regelmäßig kontrolliert werden. Die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b muss abgebrochen werden, wenn trotz Dosisreduktion ein progredienter und klinisch signifikanter Anstieg der Leberenzym Spiegel auftritt. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung Zeichen einer Leberdekompensation auftreten, muss Ropeginterferon alfa-2b abgesetzt werden. Ropeginterferon alfa-2b ist bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion der Patienten sollte unabhängig von der Anfangsdosis oder dem Ausmaß einer bestehenden Nierenfunktionsstörung medizinisch überwacht werden. Wenn die Nierenfunktion während der Behandlung abnimmt, sollte Ropeginterferon alfa-2b abgesetzt werden. Ropeginterferon alfa-2b ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation) kontraindiziert.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, wurden bei anderen Arzneimitteln mit Interferon alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich könnte Mundtrockenheit während einer Langzeitbehandlung mit Ropeginterferon alfa-2b eine schädigende Wirkung auf Zähne und Mundschleimhaut haben. Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zu zahnärztlichen Untersuchungen gehen.

Hauterkrankungen

Die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b ist mit dem Auftreten von Hauterkrankungen verbunden (Pruritus, Alopezie, Hautausschlag, Erythem, Psoriasis, Xerodermie, akneiforme Dermatitis, Hyperkeratose, Hyperhydrose). Falls Hauterkrankungen neu auftreten oder sich verschlimmern, muss ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Besremi enthält Benzylalkohol.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Besremi enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wird angenommen, dass Enzyme des Proteinkatabolismus in den Metabolismus von Ropeginterferon alfa-2b involviert sind. Inwieweit Transportproteine an der Resorption, Verteilung und Elimination von Ropeginterferon alfa-2b beteiligt sind, ist unbekannt. Interferon alfa beeinflusst erwiesenermaßen die Aktivität der Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme CYP1A2 und CYP2D6.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ropeginterferon alfa-2b durchgeführt.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten

Die begleitende Anwendung von pegyliertem Interferon alfa-2a mit Telbivudin bei Patienten mit Hepatitis B erhöhte das Risiko des Auftretens von peripheren Neuropathien. Eine Kombinationstherapie mit Telbivudin und Ropeginterferon alfa-2b ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die Verabreichung von 180 Mikrogramm von pegyliertem Interferon alfa-2a einmal wöchentlich über 4 Wochen an gesunde männliche Probanden zeigte keine Wirkung auf die pharmakokinetischen Profile von Mephenytoin, Dapson, Debrisoquin und Tolbutamid. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass pegyliertes Interferon alfa-2a keine Wirkung auf die metabolische In-vivo-Aktivität der Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme 3A4, 2C9, 2C19 und 2D6 hat. In derselben Studie wurde ein 25 %iger Anstieg der AUC von Theophyllin (CYP1A2-Substrat) festgestellt. Dies zeigt, dass pegyliertes Interferon alfa-2a ein Hemmer der CYP1A2-Aktivität ist.

Die begleitende Anwendung von pegyliertem Interferon alfa-2b führte zu keiner signifikanten Wechselwirkung mit Tolbutamid (CYP2C9-Substrat), Midazolam (CYP3A4-Substrat) oder Dapson (Substrat der N-Acetyltransferase) und erhöhte moderat die Exposition mit Koffein (CYP1A2-Substrat) und Desipramin (CYP2D6-Substrat).

Daher ist bei begleitender Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b zusammen mit CYP1A2-Substraten Vorsicht geboten, insbesondere mit solchen, die eine enge therapeutische Breite aufweisen, wie Theophyllin oder Methadon. Ebenso ist Vorsicht geboten bei der Kombination von CYP2D6-Substraten (z. B. Vortioxetin, Risperidon) mit Ropeginterferon alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b kann die Aktivität von CYP1A2 und CYP2D6 hemmen und daher die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen.

Dosisanpassungen für Ropeginterferon alfa-2b sollten bei begleitender Anwendung von Arzneimitteln, die über CYP2C9/19, CYP3A4 oder mittels N-Acetyltransferase metabolisiert werden, nicht erforderlich sein.

Vorsicht ist geboten bei der Gabe von Ropeginterferon alfa-2b in Kombination mit anderen potenziell myelosuppressiven/chemotherapeutischen Wirkstoffen.

Narkotika, Hypnotika oder Sedativa müssen bei begleitender Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeptiva bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b eine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, sofern mit dem Arzt nicht anderweitig besprochen.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Interferon alfa bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bei Primaten, die andere Interferon-alfa-haltige Arzneimittel erhalten haben, wurde eine Aborte induzierende Wirkung berichtet.

Weil Ropeginterferon alfa-2b die gleiche Wirkung haben könnte, wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff des Arzneimittels in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b abgebrochen bzw. auf diese verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Ropeginterferon alfa-2b auf die Fertilität von Frauen oder Männern vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Besremi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen während der Therapie mit Besremi Schwindel, Somnolenz oder Halluzinationen (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, dürfen nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IIB des CHMP-Reports verweist auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) (1), siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die im Template oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (1) und dort ist folgendes ausgeführt:

Risiko-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in Tabelle 3-13. Die Angaben sind dem EU-Risk-Management-Plan entnommen (2).

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Ropeginterferon alfa-2b

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige, identifizierte Risiken		
Lebertoxizität (einschließlich Leberversagen bei Patienten mit dekompensierten Lebererkrankungen)	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Verwendung), 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Schilddrüsendysfunktion	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Augenerkrankungen, einschließlich reduzierter Sehschärfe, Verlust der Sehkraft, Blindheit und Netzhautablösung,	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Kardiale Ereignisse, einschließlich Kardiomyopathie, Herzinfarkt, Myokard-Ischämie	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Lungenerkrankungen, einschließlich Lungenfibrose, Infiltration der Lunge, Pneumonitis und Pneumonie	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Diabetes Mellitus	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Pulmonaler arterieller Hochdruck	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Thrombotische Mikroangiopathie	Die Informationen werden im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie im Abschnitt 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Neoplasien, gut – und bösartig	Die Informationen werden im Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) der Fachinformation sowie im Abschnitt 2 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Reproduktions Toxizität / spontane Aborte	Die Informationen werden im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation sowie im Abschnitt 2 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Demyelinisierende Erkrankungen	Die Informationen werden im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation sowie im Abschnitt 4 der Packungsbeilage bereitgestellt. Bei Besremi® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.	keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patienten mit Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine weiteren Anforderungen bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patienten mit Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) zu Besremi (deutsch) (1)
- dem EU-Risk-Management-Plan zu Besremi (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency. EPAR Besremi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
2. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. EU Risk Management Plan for Besremi (Pegylated-Proline-Interferon α -2b), Version 1.0. 2018.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4.2 Dosierung und Art der Anwendung			
1.	Untersuchung der hämatologischen Parameter	Wenn ein Anstieg der hämatologischen Parameter (Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten) festgestellt wird, muss die Dosis und/oder das Intervall individuell angepasst werden. (S. 3, Abschnitt 4.2)	Ja
4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
2.	Untersuchung des endokrinen Systems	Patienten, die im Laufe der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b Symptome entwickeln, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hinweisen, sollten ihren TSH-Spiegel (Thyroidea-stimulierendes Hormon) bestimmen lassen. (S. 5, Abschnitt 4.4)	Ja
3.	Kardiovaskuläre Untersuchung	Patienten mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b engmaschig überwacht werden. (S. 5, Abschnitt 4.4)	Ja
4.	Untersuchung des zentralen Nervensystems	Bei einigen Patienten wurden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b Wirkungen am ZNS, insbesondere Depressionen, festgestellt. Mit anderen Arzneimitteln, die Interferon-alfa enthalten, sind ebenfalls ZNS-Wirkungen beobachtet worden, wie beispielsweise Suizidgedanken, versuchter Suizid, Aggression, bipolare Störung, Manie und Verwirrtheit. Patienten sollten engmaschig auf jegliche Symptome psychiatrischer Störungen hin überwacht werden. (S. 5, Abschnitt 4.4)	Ja
5.	Untersuchung des respiratorischen Systems	Patienten, bei denen respiratorische Symptome auftreten, sollten engmaschig überwacht werden und die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b muss, falls erforderlich, abgebrochen werden. (S. 5, Abschnitt 4.4)	Ja

6.	Untersuchung des visuellen Systems	Bei jedem Patienten, der über eine Verschlechterung oder einen Verlust seines Sehvermögens oder über sonstige Augensymptome berichtet, sollte unverzüglich eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. (S. 5, Abschnitt 4.4)	Ja
7.	Untersuchung der Leberfunktion	Leberenzyme und Leberfunktion sollten daher bei Patienten unter Langzeittherapie mit Ropeginterferon alfa-2b regelmäßig kontrolliert werden. (S. 6, Abschnitt 4.4)	Ja
8.	Untersuchung der Nierenfunktion	Die Nierenfunktion der Patienten sollte unabhängig von der Anfangsdosis oder dem Ausmaß einer bestehenden Nierenfunktionsstörung medizinisch überwacht werden. (S. 6, Abschnitt 4.4)	Ja
9.	Zahnärztliche Untersuchung	Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zu zahnärztlichen Untersuchungen gehen. (S.6, Abschnitt 4.4)	Ja
10.	Hautärztliche Untersuchung	Die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b ist mit dem Auftreten von Hauterkrankungen verbunden (Pruritus, Alopezie, Hautausschlag, Erythem, Psoriasis, Xerodermie, akneiforme Dermatitis, Hyperkeratose, Hyperhydrose). Falls Hauterkrankungen neu auftreten oder sich verschlimmern, muss ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden. (S. 6, Abschnitt 4.4)	Ja
4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit			
11.	Schwangerschaftstest	Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Interferon alfa bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei Primaten, die andere Interferon-alfa-haltige Arzneimittel erhalten haben, wurde eine Aborte induzierende Wirkung berichtet. Weil Ropeginterferon alfa-2b die gleiche Wirkung haben könnte, wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht empfohlen. (S. 7, Abschnitt 4.6)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

23.07.2019 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2. Quartal 2019 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency. EPAR Besremi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. 2019.