



(21108) BESREMI, OrPha Swiss GmbH

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2021

1 Zulassung Swissmedic

BESREMI wurde von Swissmedic per 1. Juli 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„BESREMI ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie und mit Indikation zur zytoreduktiven Therapie (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Interferon alfa zeigte eine inhibitorische Wirkung auf die Proliferation von hämatopoetischen Zellen und Fibroblasten-Vorläuferzellen im Knochenmark und antagonisierte die Wirkung von Wachstumsfaktoren und anderen Zytokinen, die eine Rolle bei der Entwicklung einer Myelofibrose spielen. Diese Effekte tragen möglicherweise zur therapeutischen Wirkung von Interferon alfa bei Polycythaemia vera bei.

Polycythaemia Vera (PV) ist eine seltene chronische myeloproliferative Neoplasie (MPN), die von den hämatopoetischen Stammzellen ausgeht. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine Erhöhung des Hämatokrits aufgrund einer gesteigerten Produktion von Erythrozyten (und in geringerem Ausmass von Leukozyten und Thrombozyten), die unabhängig von den normalen Regulationsmechanismen der Erythropoese stattfindet.

PV ist in den meisten Fällen nicht erblich bedingt, sondern ist eine erworbene klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle, die lebenslänglich anhält.

Milde klinische Symptome der PV sind unspezifisch und stehen im Zusammenhang mit der erhöhten Anzahl Blutzellen, die zu einer erhöhten Viskosität des Blutes führen (z.B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Sehstörungen, Schwindel, Tinnitus, Juckreiz. Über Juckreiz (meist aquagener) wird mit 70 % am häufigsten geklagt. Es kann im Extremfall zu einer schweren Beeinträchtigung, mit Schlafstörungen, Depression, Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit und der sozialen Beziehungen führen. Zudem entwickelt sich bei 35 - 40 % der Patienten v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung, eine Milzvergrösserung. Ohne Behandlung führt die Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Blutzirkulation, zu einem erhöhten Risiko für Blutungen und thrombotischen Komplikationen, einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität. Die Lebenserwartung bei gänzlich unbehandelter PV ist aufgrund von Gefässkomplikationen eingeschränkt (mediane Überlebenszeit ca. 1/2 - 1 1/2 Jahre). Bei guter Kontrolle der Erkrankung lag die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit in einer retrospektiven Analyse von 1'545 PV-Patienten bei knapp 19 Jahren.

Die **Therapieziele** sind in der Regel palliativ. Haupttherapieziele sind:

- Reduktion des Risikos für Thromboembolien
- Kontrolle von klinischen Symptomen
- Aufschub bzw. Vermeidung der späten Komplikationen (Myelofibrose und MDS/akute Leukämie).

Hydroxyurea (HU, LITALIR) als 1. Liniensoption zur Behandlung der PV ist ein Zytostatikum, welches die Funktion des Knochenmarks einschränkt und so unspezifisch, aber rasch eine Reduktion aller Blutzellen bewirkt.

Interferon-alfa (off-label) wird in den PV-Leitlinien als Erstlinien-Therapie zur Zytoreduktion empfohlen (neben HU) und auch als Zweitlinien-Therapie, wenn als Erstlinientherapie HU eingesetzt wird.

Studie PROUD-PV

In einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich mit Hydroxycarbamid bei 254 erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera untersucht (Randomisierung 1:1) (PROUD-PV – Gisslinger et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study, Lancet Haematol. 2020;7(3):e196-e208).

Die Dosis wurde je nach Krankheitsansprechen und Verträglichkeit schrittweise erhöht (bei Ropeginterferon alfa-2b von 50 auf 500 Mikrogramm s.c. alle zwei Wochen). Die mittlere Dosis nach 12-monatiger Behandlung betrug 382 (± 141) Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b.

Das hämatologische Ansprechen (definiert als Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie [mindestens 3 Monate seit der letzten Phlebotomie], Thrombozyten < 400 x 10⁹/l und Leukozyten < 10 x 10⁹/l) betrug nach 12-monatiger Behandlung 43.1 % [53/123] der Patienten im Ropeginterferon-alfa-2b-Arm und 45.6 % [57/125] der Patienten im Kontroll-Behandlungsarm.

Für den zusammengesetzten primären Endpunkt der PROUD-PV Studie (hämatologisches Ansprechen mit normalen Milzgrösse an Monate 12) konnte die Nicht-Unterlegenheit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der Kontroll-Behandlung nicht nachgewiesen werden (jeweils 21.3 % [26/122] und 27.6 % [34/123] Ansprechrates; p=0.2).

Studie CONTINUATION-PV97

Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b zu untersuchen, wurden Patienten, die zuvor die Studie PROUD-PV abgeschlossen hatten, in eine offene Verlängerungsstudie der Phase IIIb aufgenommen. Von den 217 Patienten, welche die PROUD-PV-Studie abgeschlossen hatten, wurden 171 Patienten in die Verlängerungsstudie aufgenommen (Gisslinger et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study, Lancet Haematol. 2020;7(3):e196-e208).

Bei 95 Patienten wurde die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b (von 50 bis 500 Mikrogramm s.c. alle zwei, drei oder vier Wochen) fortgesetzt. Die mittlere Dosis nach 36-monatiger Behandlung (12-monatige Behandlungsdauer in der Studie PROUD-PV und 24-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie) betrug 363 (± 149) Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b.

Das vollständige hämatologische Ansprechen einschliesslich Normalisierung der Milzgrösse bei Patienten, die mit Ropeginterferon behandelt wurden, nahm im Laufe der Zeit stetig zu, erreichte jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Patienten mit 36-monatiger Behandlung	Ropeginterferon-alfa-2b Responder % (n/N)	Kontrollarm Responder % (n/N)
Vollständiges hämatologisches Ansprechen und Verbesserung der Krankheitslast	52.6 (50/95)	37.8 (28/74)
Vollständiges hämatologisches Ansprechen einschliesslich Normalisierung der Milzgrösse	42 (38/90)	30 (21/69) p=0.16
Vollständiges hämatologisches Ansprechen	70.5 (67/95)	51.4 (38/74)

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Leukopenie (19.1 %), Thrombozytopenie (18.5 %), Arthralgie (12.9 %), Fatigue (12.4 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (11.2 %), grippeähnliche Erkrankung (10.7 %), Myalgie (10.7 %), Pyrexie (8.4 %), Pruritus (8.4 %), erhöhte Alaninaminotrans-

ferase (8.4 %), Anämie (7.9 %), Schmerzen in den Extremitäten (6.7 %), Alopezie (6.7 %), Neutropenie (6.7 %), erhöhte Aspartataminotransferase (6.2 %), Kopfschmerzen (6.2 %), Diarrhö (5.6 %), Schüttelfrost (5.1 %), Schwindel (5.1 %) und Reaktion an der Injektionsstelle (5.1 %).
Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind Depression (1.1 %), Vorhofflimmern (1.1 %) und akute Stresstörung (0.6 %).

Medizinische Leitlinien

DGHO-Leitlinie

Primärtherapie

- Aderlass zur Aufrechterhaltung eines Hämatokrits (Hct) < 45 %
- Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure, ausser bei Kontraindikation

Zusätzlich bei Patienten mit hohen Risiken oder im Verlauf bei Niedrigrisikopatienten (Progression der Myeloproliferation, zunehmendes Thrombose-/Blutungsrisiko oder Aderlass nicht durchführbar oder nicht kontrollierte Symptome)

Zytoreduktive Therapie

1. Erstlinientherapie

- **Hydroxyurea (HU) oder**
- Interferon alfa

2. Zweitlinientherapie

Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder mit Unverträglichkeit:

- Interferon alfa
- Hydroxyurea
- Ruxolitinib (JAKAVI)
- Busulfan

EMA

Many clinical trials in the past have characterized the efficacy of interferon-alfa in PV. Thus, external validity for the use of interferons in the applied indication is high, but reflects off-label use only. Since no interferon product is currently approved in the EU for the applied orphan disease target population, hydroxyurea had to be used as comparator in the pivotal trial. In all relevant treatment guidelines interferons are recommended, only the ranking of interferon in the treatment of PV, whether in first or second line, is currently still under discussion. It needs to be considered that the current guidelines (ELN 2018, BSH 2018) recommend the use of pegylated interferon-alfa 2 for first line in patients of all ages.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Eine Nichtunterlegenheit gegenüber Hydroxyharnstoff hinsichtlich hämatologischer Reaktion und normaler Milzgrösse konnte nicht gezeigt werden.

JAKAVI (Ruxolitinib) zeigte sich in der pivotalen Studie bei Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea waren, im primären Endpunkt, (Anteil der Patienten in Woche 32 mit Hämatokrit-Kontrolle (< 45 %), gleichzeitiger Phlebotomie-Freiheit und Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 %) im Vergleich zu best available therapy (BAT) als überlegen. 21 % der Patienten mit JAKAVI und 1 % der Patienten unter BAT, erreichten den primären Endpunkt (OR=28.6, p<0.001).

Eine Kontrolle des Hämatokrit-Wertes wurde bei 60 % der Patienten im JAKAVI-Arm und bei 20 % der Patienten im Vergleichsarm erreicht. 38 % (JAKAVI) und 1 % (BAT) erreichten eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35 %. Thromboembolische Ereignisse traten im JAKAVI Arm numerisch weniger häufig auf, als unter BAT.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Eine Nichtunterlegenheit gegenüber Hydroxyharnstoff hinsichtlich hämatologischer Reaktion und normaler Milzgrösse zeigte sich nach 12 Monaten nicht in der randomisierten Phase-III-Studie. Das An-

sprechen auf Ropeginterferon alfa-2b nahm jedoch mit der Zeit zu, wobei sich die Wirkung im Vergleich zu Hydroxyharnstoff nach 36 Monaten verbesserten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

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. Die maximale empfohlene Einzeldosis beträgt 500 Mikrogramm alle zwei Wochen.

Erhaltungstherapie

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.

Die folgenden Packungen wurden zugelassen:

Besremi 250 Mikrogramm/0.5 ml Injektionslösung im Fertigpen s.c.

Jeder Fertigpen mit 0.5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, was 500 Mikrogramm/ml entspricht.

Besremi 500 Mikrogramm/0.5 ml Injektionslösung im Fertigpen s.c.

Jeder Fertigpen mit 0.5 ml Lösung enthält 500 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, was 1'000 Mikrogramm/ml entspricht.

Der Fertigpen kann bis zu 30 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden (2°C – 8°C), wenn die Pen-Kappe aufgesetzt ist und wenn die Aufbewahrung im Umkarton erfolgt, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Fertigpen kann innerhalb dieser 30 Tage höchstens zwei Mal verwendet werden. 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 Fertigpen geschult wurden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

Primary endpoint PROUD-PV

The disease response at 12 months of treatment was 21.3% for ropeginterferon alfa-2b and 27.6% for HU (FAS), with a difference in responder rates of -6.6 (95% CI: -17.2 to 4.1; p=0.2233), and 22.6% for ropeginterferon alfa-2b and 29.0% for HU (PPS), with a difference in responder rates of -6.3 (95% CI: -17.5 – 5.0; p=0.2353).

Primary endpoint outcome PROUD-PV: Disease response at month 12 (complete haematological response and spleen normality) FAS and PPS (EPAR Table 21)

		ropeginterferon alfa-2b		Hydroxyurea			
Analysis set	Disease response	N (%)	Ndisc* (%)	N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages*	p-value***
FAS		N/Nmiss = 122/5		N/Nmiss = 123/4			

	Non-responder	96 (78.69%)	21 (17.21%)	89 (72.36%)	16 (13.01%)		
	Responder	26 (21.31%)		34 (27.64%)		-6.57 (-17.23 to 4.09)	0.2233
PPS		N/Nmiss = 115/0		N/Nmiss = 114/0			
	Non-responder	89 (77.39%)	16 (13.91%)	81 (71.05%)	10 (8.77%)		
	Responder	26 (22.61%)		33 (28.95%)		-6.28 (-17.49 to 4.92)	0.2353

FAS: Full analysis set; PPS: per protocol set; Nmiss means that data has not been recorded at time of data snapshot.

*Ndisc: Number of patients with premature discontinuation. **ropeginterferon alfa-2b-versus HU treated patients.

***Wald test for testing of non-inferiority ropeginterferon alfa-2b versus HU. According to definition of the

The study was initially designed as a superiority trial, but switched to a non-inferiority trial after completion of the study.

The pivotal PROUD-PV Study failed to show superiority as well as non-inferiority with respect to the pre-specified primary efficacy endpoint outcome “disease response rate at end of study (12 month)” (i.e. complete haematological response and spleen size normality).

These weaknesses in reaching clear demonstration of non-inferiority seem to be due to the difference between the arms to reach the maximum dose plateau (on cohort level). In the ropeginterferon alfa-2b arm the maximum median dose plateau level (i.e. end of titration phase) was reached 20 weeks later than in HU arm (week 28 vs week 8)

Most importantly, PV is a disease without spontaneous remission. Thus, considering the absolute benefit of a treatment with ropeginterferon alfa-2b based on a comparison to baseline ropeginterferon alfa-2b showed a clear cytoreductive effect. An efficacy comparison of the differences between the four AOP efficacy studies (PEGIVERA; PROUD, CONTINUATION and PEN-PV) shows that the response rate for the haematological parameters Hct, PLT and leukocytes (complete haematological responders) ranged between 43 % and 75 % in the clinical studies due to different exposure times. It is obvious that response may further increase and can be maintained in up to 70.5 % as demonstrated from the interim results after 24 month treatment duration from the CONTINUATION-PV trial (i.e. 36-month overall treatment duration). Insofar, explorative results after 36 months of treatment indicate a similar efficacy as that reported for

IFN- α in the literature. Clinical response rates (defined as CHR and improvement of clinical symptoms/signs) consistently increased within the first 24 months of treatment with ropeginterferon alfa-2b (46.3% at Month 12, 49.5% at Month 24) and remained stable in the third year of treatment (52.6% at Month 36).

Secondary endpoints PROUD-PV

Complete haematological response (NI analysis post-hoc defined; without spleen size)

The disease response at 12 months of treatment was 43.1% for ropeginterferon alfa-2b and 45.6% for HU (FAS), with a difference in responder rates of -3.0 (95% CI: -15.6 to 9.5; p=0.0028), and 44.3% (50/113) for ropeginterferon alfa-2b and 46.0% for HU (PPS), with a difference in responder rates of -2.6 (95% CI: -15.8 to 10.5; p=0.0036). The results did show non-inferiority of ropeginterferon alfa-2b to HU at month 12 in both analysis sets (non-inferiority margin of -20.0%; p<0.01).

Exploratory key secondary endpoint (NI analysis post-hoc defined after data look date)

Complete haematological response (without spleen normalisation) (**post-hoc declared as primary endpoint**) after the NI margin was widened to -20 % (post-hoc declared): Complete haematological response was observed in 43.1 % (43/122) of the patients in ropeginterferon alfa-2b arm and in 45.6 % (57/123) of the patients in the HU arm after 12 months of treatment (p=0.0028).

Complete haematological response and spleen size normality CONTINUATION-PV

Disease response (complete haematological response and spleen size normality) at assessment visits (main results) (FAS – 36 month treatment population) (EPAR Table 28)

Visit	Disease response			
	ropeginterferon alfa-2b		BAT	
	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)
M12	91/4	27 (29.67%)	76/0	33 (43.42%)
M15	89/6	26 (29.21%)	37/39	15 (40.54%)
M18	89/6	30 (33.71%)	47/29	23 (48.94%)
M21	88/7	35 (39.7%)	56/20	20 (35.71%)
M24	91/4	34 (37.36%)	67/9	23 (34.33%)
M27	90/5	32 (35.56%)	71/5	26 (36.62%)
M30	93/2	36 (38.71%)	72/4	26 (36.11%)
M33	89/6	39 (43.82%)	69/7	23 (33.33%)
M36	90/5	38 (42.22%)	69/7	21 (30.43%)

Complete haematological response (without spleen size normality) CONTINUATION-PV

Complete haematological response at assessment visits (main results) (FAS – 36 month treatment population) (EPAR Table 29)

Visit	Disease response			
	ropeginterferon alfa-2b		BAT	
	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)
M12	90/5	59 (62.11%)	76/0	57 (75.00%)
M15	94/1	57 (60.64%)	38/38	25 (65.79%)
M18	92/3	57 (61.96%)	48/28	33 (68.75%)
M21	95/0	68 (71.58%)	56/20	29 (51.79%)
M24	95/0	67 (70.53%)	67/9	33 (49.25%)
M27	93/2	62 (66.67%)	75/1	39 (52.00%)
M30	95/0	69 (72.63%)	75/1	44 (58.67%)
M33	95/0	71 (74.74%)	76/0	44 (57.89%)
M36	95/0	67 (70.53%)	74/2	38 (51.35%)

Complete haematological response and improvement in disease burden

Complete haematological response and improvement in disease burden at assessment visits (main results) (FAS – 36 month treatment population) (EPAR Table 30)

Visit	Disease response			
	ropeginterferon alfa-2b		BAT	
	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)
M12	95/0	44 (46.3%)	76/0	39 (51.3%)
M15	94/1	46 (48.9%)	52/24	21 (40.4%)
M18	92/3	42 (45.7%)	60/16	28 (46.7%)
M21	95/0	50 (52.6%)	65/11	24 (36.9%)
M24	95/0	47 (49.5%)	71/5	27 (38.0%)
M27	95/0	43 (45.3%)	76/0	32 (42.1%)
M30	95/0	49 (51.6%)	76/0	35 (46.1%)
M33	95/0	53 (55.8%)	76/0	30 (39.4%)
M36	95/0	50 (52.6%)	74/2	28 (37.8%)

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG

Die vom pU vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. Aussagekräftige Daten liegen nur für die Endpunkte der Kategorien Gesamtüberleben und Nebenwirkungen vor. Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen – außer für den Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] – visuelle Analogskala [VAS]) – keine Daten vor. Insbesondere fehlen somit Informationen zur Symptomatik der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine Daten vor. Darüber hinaus fehlen Subgruppenauswertungen zu der Studie PROUD-PV gänzlich.

Aufgrund der unvollständigen Datenlage ist eine abschließende Abwägung der positiven und negativen Effekte von Rpeginterferon alfa-2b nicht möglich.

Aus den vorliegenden Daten kann bezogen auf wesentliche Therapieziele (Vermeidung von Folgekomplikationen, Verringerung der Symptomlast) **eine Unterlegenheit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber HU nicht ausgeschlossen werden**. Zum einen gilt dies, weil hierzu Daten fehlen (s. o.). Zum anderen ergeben sich aus den ergänzend dargestellten Endpunkten hämatologisches Ansprechen und Anzahl der Phlebotomien Anzeichen dafür, dass die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b einer Behandlung mit HU unterlegen sein könnte, da die Effektrichtung für beide Endpunkte zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b ausfällt und das Ergebnis zu Phlebotomien in der Erhaltungsphase überdies statistisch signifikant ist. Ob dies für therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten gleichermaßen gilt, ist mangels zugehöriger Subgruppenanalysen unklar. Die Unterschiede im Bereich Nebenwirkungen zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [Symptom Organ Class (SOC)] und Grippe [Preferred Term (PT)]) führen in dieser Datensituation nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b.

Insgesamt ergibt sich daher **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu Hydroxyurea**. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Bewertung von Ropeginterferon alfa-2b zur Behandlung von mit HU vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU legt der pU keine Daten vor. **Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu Ruxolitinib**. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

GB-A

1. Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydroxyurea
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**.
2. Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ruxolitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**.

Medizinischer Bedarf

In der Anfangsphase der Erkrankung ist die Phlebotomie der Eckpfeiler der Behandlung mit dem Ziel, den Hämatokrit Wert unter 45 % zu halten. Dadurch ist nachweislich mit einem geringeren Risiko eines kardiovaskulären Todes und einer schweren Thrombose zu rechnen. Da PV-Patienten ein hohes Thromboserisiko haben, wird die Phlebotomie häufig von niedrig dosiertem Aspirin begleitet.

Eine zytoreduktive Therapie wird bei Patienten mit persistierenden hämatologischen Anomalien, klinischen Symptomen, schlechter Compliance oder Unverträglichkeit der Phlebotomie sowie bei Patienten mit einem hohen Thromboserisiko empfohlen. Die meisten PV-Patienten benötigen im Verlauf ihrer Erkrankung eine zytoreduktive Therapie.

Hydroxyharnstoff ist die zytoreduktive Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Polycythaemia vera. Allerdings erfordern Toxizitäten im Zusammenhang mit Hydroxyharnstoff häufig entweder eine Reduzierung oder das Absetzen, was zu einem inadäquaten Therapiemanagement führt. Darüber hinaus hat HU aufgrund seines Wirkmechanismus das Potenzial, mutagen zu sein, und es wird kontrovers diskutiert, ob HU bei einer Langzeitanwendung insbesondere bei jüngeren PV-Patienten mit einem erhöhten Risiko einer leukämischen Transformation assoziiert ist.

IFN- α , das insbesondere seit Ende der 1980er Jahre für seine potenzielle Wirksamkeit bei PV bekannt ist, gilt aufgrund der noch ausstehenden Zulassung in dieser Indikation immer noch als experimentelle Therapie (off label). Es gibt jedoch genügend Daten aus klinischen Studien, dass IFN- α in der Lage ist, bei Patienten mit PV eine starke hämatologische Reaktion und gelegentlich sogar vollständige molekulare Remissionen zu induzieren, die mit einer Verringerung des Thrombose- und Blutungsrisikos einhergehen - den wichtigsten Determinanten der Morbidität in dieser Indikation. Darüber hinaus werden Alfa-Interferone heute in der entsprechenden ELN-Leitlinie sogar als First-Line-Therapie bei

Hochrisiko-PV-Patienten aller Altersgruppen empfohlen. Früher wurde sie vor allem bei jüngeren oder HU-resistenten/intoleranten Patienten mit hochriskanter PV empfohlen.

Seit 2015 ist der JAK2-Inhibitor Ruxolitinib (JAKAVI) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent gegen oder intolerant gegenüber Hydroxyharnstoff sind, zugelassen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit (zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag) offengelegt werden.

Das Arzneimittel ist zu folgenden Preisen wirtschaftlich:

	FAP	PP
1 Fertigspritze zu 250 µg / 0.5 ml	Fr. 1'505.56	Fr. 1'712.70

- mit einer bis 31. Dezember 2024 befristeten Limitierung:
*„BESREMI wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes als Monotherapie vergütet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie und mit Indikation zur zytoreduktiven Therapie.
Die Orpha Swiss GmbH vergütet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung BES-REMI einen festgelegten Betrag auf den Fabrikabgabepreis jeder BESREMI Packung zurück. Die Orpha Swiss GmbH gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.“*
- mit folgenden Auflagen,
 - Die Orpha Swiss GmbH vergütet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung BESREMI einen festgelegten Betrag auf den Fabrikabgabepreis jeder BESREMI Packung zurück.
 - Die Orpha Swiss GmbH gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.
 - Der wirtschaftliche Preis von BESREMI wird 18 Monate nach Aufnahme in die SL überprüft. Dazu ist dem BAG rechtzeitig ein APV einzureichen. Liegt der aus APV und TQV analog zur Aufnahme in die SL ermittelte FAP unter dem wirtschaftlichen FAP, sind der wirtschaftliche FAP und der Rückerstattungsbetrag anzupassen. Liegt der APV unter dem publizierten FAP, sind FAP, PP und der Rückerstattungsbetrag anzupassen.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2024.