



## (21108) BESREMI, OrPha Swiss GmbH

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

BESREMI wurde von Swissmedic per 15. März 2019 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.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

*„Interferon alfa gehört zur Klasse der Typ-1-Interferone, deren zelluläre Wirkungen auf der Bindung an einen Transmembranrezeptor mit Namen Interferon-alfa-Rezeptor (IFNAR) beruhen. Die Bindung an IFNAR löst eine nachgeschaltete Signalkaskade durch Aktivierung von Kinasen aus, insbesondere der Januskinase 1 (JAK1), Tyrosinkinase 2 (TYK2) und der Transkriptionsaktivator (STAT)-Proteine. Durch nukleäre Translokation der STAT-Proteine werden verschiedene Genexpressionsprogramme kontrolliert und vielfältige zelluläre Wirkungen hervorgerufen. 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.“*

*Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa die JAK2V617F-mutierte Allellast bei Patienten mit Polycythaemia vera senken konnte (eine V617F-Punktmutation in der JAK2-Kinase ist ein Kennzeichen von Polycythaemia vera und ist bei ungefähr 95% der Patienten vorhanden).<sup>1</sup>*

##### Krankheitsbild

*„Die Polycythaemia Vera ist eine chronische myeloproliferative Neoplasie (MPN). Das Hauptmerkmal der Erkrankung ist die pathologisch gesteigerte Produktion roter Blutzellen, welche den normalen Regulationsmechanismen der Erythropoese nicht unterliegt. In fast allen Fällen (etwa 98%) ist eine Mutation im JAK2-Tyrosinkinase-Gen nachweisbar, die eine Proliferationssteigerung der roten Reihe und häufig auch der Granulopoese und Megakaryopoese verursacht. Der natürliche Krankheitsverlauf ist durch unterschiedliche Stadien gekennzeichnet. Charakteristisch ist eine anfängliche länger andauernde polyzythämische Phase mit zunehmender Splenomegalie und eine spätere sog. ‚Spent Phase‘ bzw. Phase der postpolycythaemischen Myelofibrose mit reduzierter Bildung von Blutzellen. Der natürliche Verlauf der Erkrankung schließt auch die mögliche Transformation in eine akute Leukämie ein.“*

<sup>1</sup> Fachinformation

Die Überlebensprognose ist günstig. Häufigste Komplikationen sind arterielle und venöse Thrombosen. Risikofaktoren hierfür sind ein höheres Lebensalter und eine bereits stattgehabte Thrombose. Die Therapie ist in erster Linie auf die primäre und sekundäre Prävention der thromboembolischen Komplikationen ausgerichtet. Die empfohlene Therapie für alle Patienten und Patientinnen (Pat.) ist die Kombination von Aderlässen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Längerfristig benötigt der überwiegende Anteil der Pat. eine zytoreduktive Therapie zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation. Die quantitative Bestimmung der JAK2 V617F-Mutation im Verlauf stellt einen informativen Parameter zur Entwicklung der Allel-Last unter Therapie dar. 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 ½ Jahre). Bei guter Kontrolle der Erkrankung lag die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit in einer retrospektiven Analyse von 1'545 PV-Patienten bei knapp 19 Jahren. <sup>2</sup>

### **Standard of Care**

„Gemäss SSMO/SGH/SSH sind die Haupttherapieziele bei einer PV:

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

Die Initialtherapie für alle Risikogruppen besteht in der zügigen Absenkung des Hämatokrits auf einen Wert unter 45% durch Aderlässe und in der Einleitung einer Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS). Die übliche Dosis beträgt 100 mg/Tag.

### **Eine zytoreduktive Therapie ist zu empfehlen bei<sup>3</sup>:**

- Schlechter Toleranz oder eingeschränkter Durchführbarkeit von Aderlässen,
- Zunahme der Milzgrösse (über 5 cm im Verlauf des letzten Jahres) oder symptomatischer Splenomegalie,
- Persistierender Leukozytose (>20 000/µl), bestätigt nach 3 Monaten.

### **Eine zytoreduktive Therapie sollte erwogen werden bei:**

- Anstieg der Leukozytenzahl (mindestens 100%-ige Zunahme der Leukozytenzahl bei Ausgangswert <10 000/µl und mindestens 50%-ige bei Ausgangswert >10 000/µl); persistierende Leukozytose >15 000/µl, bestätigt nach 3 Monaten),
- Thrombozytenzahl >1 500 000/µl; PV-bedingte Blutung unabhängig von der Thrombozytenzahl,
- inadäquater Hämatokrit-Kontrolle unter Aderlässen in der Erhaltungsphase um den Hämatokrit unter 45% zu halten (6 oder mehr Aderlässe pro Jahr über mindestens 2 Jahre),
- schwergradigen bzw. belastenden krankheitsbedingten Symptomen,
- unzureichend kontrollierbaren/ relevanten kardiovaskulären Risiken.

Für die Zweit- oder Mehrlinientherapie ist der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Ruxolitinib (JAKAVI) zugelassen. Alternativen in Anhängigkeit von der Wahl der Primärtherapie sind Hydroxyharnstoff (LITALIR) oder Peg-IFN-alpha (BESREMI). <sup>4</sup>

<sup>2</sup> Onkopedia-Leitlinie: Polycythaemia Vera 09.2023

<sup>3</sup> Marchetti et al, Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 Recommendations; The Lancet;2022

<sup>4</sup> Onkopedia-Leitlinie: Polycythaemia Vera 09.2023

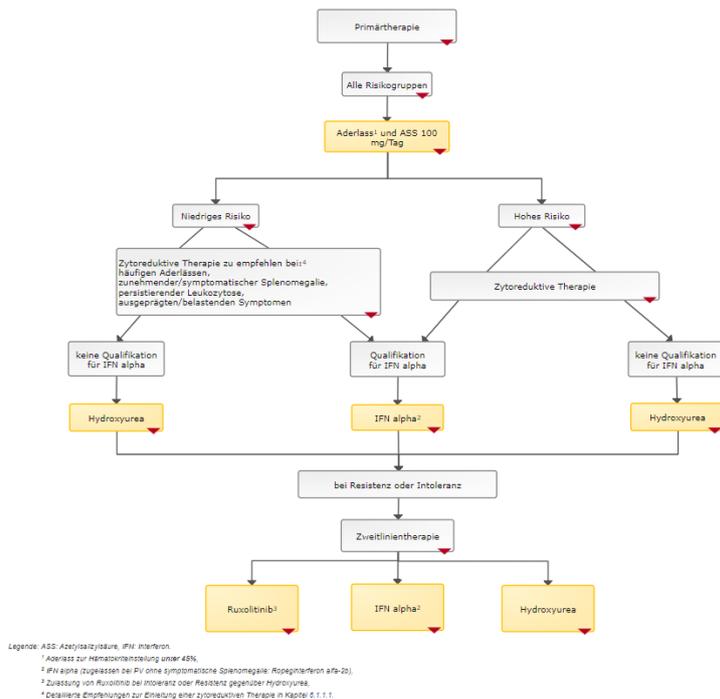


Abbildung 1: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen<sup>5</sup>

## Studienlage

Seit der letzten Gesuchseinreichung im 2020 sind neue Daten durch die CONTINUATION-PV Studie generiert worden. Die CONTINUATION-PV Studie verlief während 6 Jahren und im 2020 waren erst Daten zu den ersten 3 Jahren erhältlich.

**Studie 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.**

## Design

Die PROUD-PV-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte, parallelarmige Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b vs. HU bei Patienten mit PV (254 erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera untersucht, Randomisierung 1:1).

## Population

	Ropeginterferon alfa-2b-Behandlungsarm (n = 127)	Kontroll-Behandlungsarm (n = 127)
<b>Alter</b> Jahre*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
<b>Geschlecht</b> Weiblich n (%) Männlich n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b> Weiß n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
<b>Dauer der PV (Monate)*</b>	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
<b>JAK2V617F-Allellast (%)*</b>	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
<b>Hämatologische Parameter</b> Hämatokrit (%)* Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)* Leukozyten (10 <sup>9</sup> /l)*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
<b>Bestehende Splenomegalie</b> Nein n (%) Ja n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

\* angegeben sind Mittelwert ± SD.

Abbildung 2: Patientenmerkmale beim Screening in der Studie PROUD-PV

## Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien:

<sup>5</sup> Onkopedia-Leitlinie: Polycythaemia Vera 09.2023

- Männlich oder weiblich, 18 Jahre oder älter.
- Diagnose der PV nach WHO 2008 Kriterien [Barbui et al, 2011] mit zwingendem Vorliegen einer JAK2V617F Mutation als wichtiges Krankheitskriterium.
- Bei Patienten, die vorher nie mit einer zytoreduktiven Therapie behandelt wurden: Dokumentierte Notwendigkeit einer zytoreduktiven Behandlung. (ein oder mehrere Kriterien):
- Alter >60 Jahre am geplanten Tag der ersten Arzneimittelverabreichung;
- Mindestens ein früheres, gut dokumentiertes grösseres PV-bedingtes kardiovaskuläres Ereignis in der Anamnese (mit Ausnahme von Blutungen und PV- bedingten thromboembolischen Komplikationen im Abdominalbereich);
- Schlechte Verträglichkeit (definiert als unerwünschte Wirkung im Zusammenhang mit einem Aderlass mit signifikanter negativer Auswirkung auf den Patienten und einer eingeschränkten Durchführbarkeit von Aderlässen, um den HCT <45% zu halten oder zunehmende Aderlasshäufigkeit (mehr als 1 Aderlass während der letzten 3 Monate vor Studienbeginn
- HCT <45% zu halten), oder wenn ein Aderlass nicht ausreichte, um den HCT während der darauffolgenden 3 Monaten <45% zu halten.;
- Fortschreitende Milzvergrößerung (Neuaufreten einer tast-baren Milz oder Auftreten von Symptomen einer Milzvergrößerung, z.B. Schmerzen, frühes Sättigungsgefühl, etc. mit einer bestätigten Vergrößerung;
- Thrombozytenzahl über 1000 x 10<sup>9</sup>/L (während 2 Messungen innerhalb einer Woche);
- Leukozytenanstieg [WBC] >10 x 10<sup>9</sup>/L bei 2 Messungen innerhalb einer Woche).

Relevante Ausschlusskriterien:

- Hospital Anxiety and Depression Skala (HADS) Punktzahl 0-7 auf beiden Subskalen.
- Patienten mit einer HADS-Punktzahl von 8-10 inklusiv auf einer oder beiden Subskala könnten nach einer psychiatrischen Beurteilung, welche die klinische Signifikanz der beobachteten Symptome im Zusammenhang mit einer möglichen Interferon-a Behandlung ausschliesst, aufgenommen werden.

### **Intervention**

Die Dosis wurde je nach Krankheitsansprechen und Verträglichkeit schrittweise erhöht Bei Ropeginterferon alfa-2b von 50 auf maximal 500 Mikrogramm s.c. alle zwei Wochen. Für HU von 500 mg bis zu einer Höchstdosis von 3.000 mg p.o. täglich. Die mittlere Dosis nach 12-monatiger Behandlung betrug 382 (± 141) Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b.

### **Primärer Endpunkt**

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde definiert als vollständiges hämatologisches Ansprechen (Hämatokrit <45% [ohne Phlebotomie in den letzten zwei Monaten], Thrombozyten <400 x 10<sup>9</sup>/L, Leukozyten ≤10 x 10<sup>9</sup>/L) und Normalität der Milzgrösse (definiert als Längsdurchmesser ≤ 12 cm bei Frauen und ≤ 13cm für Männer).

Das hämatologische Ansprechen 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. Die Ergebnisse zeigten eine Nicht-Unterlegenheit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber HU in Monat 12.

Für den zusammengesetzten primären Endpunkt der PROUD-PV Studie (hämatologisches Ansprechen mit normaler Milzgrösse nach 12 Monaten) 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=0.22).

### **Sicherheitsrelevante Aspekte**

Die Mehrheit der mit Ropeginterferon alfa-2b behandelten Patienten meldete mindestens eine behandlungsbedingte Nebenwirkung (92,7 %) während der Studie, und 28,7 % der Patienten berichteten über mindestens ein schwerwiegendes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis während der oben genannten Studien. Die Intensität der unerwünschten Ereignisse war entweder leicht (83,1 %) oder mittelschwer (78,7 %). Die Mehrheit der Patienten erholte sich (87,6 %) oder erholte sich mit Folgeerscheinungen (17,4 %). Tödliche unerwünschte Ereignisse wurden bei 2,8 % der Patienten gemeldet.

**Studie 2: CONTINUATION PV97– Gisslinger et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia* 37, 2129–2132 (2023).**

### **Design**

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. 95 Patienten stammten aus dem BESREMI Arm und 76 Patienten stammten aus dem Hydroxyharnstoff Arm. BESREMI Patienten der PROUD-PV Studie wurden weiterhin mit BESREMI behandelt. Hydroxyharnstoff Patienten erhielten entweder weiterhin Hydroxyharnstoff oder eine Standard 1 Linien Therapie (Best Alternative Treatment=BAT). Bei Studienabschluss waren alle Patienten  $\geq 6$  Jahre behandelt worden. Die maximale Dauer betrug 7.3 Jahre. Insgesamt 67/95 Patienten im BESREMI-Arm und 52/74 in der Kontrollgruppe beendeten die Studie.

Da die CONTINUATION-PV Studie die in PROUD-PV zufallsbedingt zugeordnete Behandlung fortsetzte, kann sie nicht als prospektiv randomisierte Studie bezeichnet werden. Die Verlängerungsstudie hat keine neue Nullhypothese aufgestellt, daher sind alle Ergebnisse explorativer Natur und formal keine Signifikanz möglich. Die Studie war zu Beginn ausschliesslich als nicht vergleichende Extensionsstudie für den Ropeginterferon alfa-2b-Arm der PROUD-PV Studie angelegt. Eine Modifikation des Studiendesigns zur Integration des Vergleichsarms mit Hydroxyurea bzw. einer Therapie nach Massgabe des Arztes erfolgte erst etwa 9 Monaten nachdem der erste Patient die Studie PROUD-PV abgeschlossen hatte.

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Relevante Einschlusskriterien:

- Männlich oder weiblich, 18 Jahre oder älter.
- Diagnose der PV nach WHO 2008 Kriterien [Barbui et al, 2011] mit zwingendem Vorliegen einer JAK2V617F Mutation als wichtiges-Krankheitskriterium.
- Bei Patienten, die vorher nie mit einer zytoreduktiven Therapie behandelt wurden: Dokumentierte Notwendigkeit einer zytoreduktiven Behandlung. (ein oder mehrere Kriterien):
  - Alter  $>60$  Jahre am geplanten Tag der ersten Arzneimittelverabreichung;
  - Mindestens ein früheres, gut dokumentiertes grösseres PV-bedingtes kardiovaskuläres Ereignis in der Anamnese (mit Ausnahme von Blutungen und PV-bedingten thromboembolischen Komplikationen im Abdominalbereich);
  - Schlechte Verträglichkeit (definiert als unerwünschte Wirkung im Zusammenhang mit einem Aderlass mit signifikanter negativer Auswirkung auf den Patienten und einer eingeschränkten Durchführbarkeit von Aderlässen, um den HCT  $<45\%$  zu halten oder zunehmende Aderlasshäufigkeit (mehr als 1 Aderlass während der letzten 3 Monate vor Studienbeginn, wobei jeder dieser Aderlässe durchgeführt wurde, um den Antrag betreffs des Arzneimittels BESREMI
  - HCT  $<45\%$  zu halten), oder wenn ein Aderlass nicht ausreichte, um den HCT während der darauffolgenden 3 Monaten  $<45\%$  zu halten.;

- Fortschreitende Milzvergrößerung (Neuaufreten einer tast-baren Milz oder Auftreten von Symptomen einer Milzvergrößerung, z.B. Schmerzen, frühes Sättigungsgefühl, etc. mit einer bestätigten Vergrößerung;
- Thrombozytenzahl über 1000 x 10<sup>9</sup>/L (während 2 Messungen innerhalb einer Woche);
- Leukozytenanstieg [WBC] >10 x 10<sup>9</sup>/L bei 2 Messungen innerhalb einer Woche).

Relevante Ausschlusskriterien:

- Hospital Anxiety and Depression Skala (HADS) Punktzahl 0-7 auf beiden Subskalen.
- Patienten mit einer HADS-Punktzahl von 8-10 inklusiv auf einer oder beiden Subskala könnten nach einer psychiatrischen Beurteilung, welche die klinische Signifikanz der beobachteten Symptome im Zusammenhang mit einer möglichen Interferon-a Behandlung ausschliesst, aufgenommen werden.

### Intervention

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 72-monatiger Behandlung (12-monatige Behandlungsdauer in der Studie PROUD-PV und 60-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie) betrug 356 (±144) Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b.

### Primärer Endpunkt

Die zwei primären Endpunkte wurden anhand der ELN-Kriterien definiert und erforderten die Erfüllung ALLER aufgeführten hämatologischen Anforderungen. Vollständiges hämatologisches Ansprechen (Hämatokrit<45% ohne Aderlass [mindestens 3 Monate seit dem letzten Aderlass], Thrombozyten<400 x 10<sup>9</sup>/L, Leukozyten<10 x 10<sup>9</sup>/L, und normale Milzgröße (Milzlänge ≤12 cm bei Frauen und ≤13 cm bei Männern)) und vollständiges hämatologisches Ansprechen, Verschwinden und/oder klinische Verbesserung der krankheitsbedingten Zeichen (klinisch signifikante Splenomegalie) und krankheitsbezogenen Symptomen.

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)
Vollständige hämatologisches Ansprechen einschliesslich normale Milz Grösse	42 (38/90)	30 (21/69)
Vollständiges hämatologisches Ansprechen (ohne Milz Kriterium)	70.5 (67/95)	51.4 (38/74)

Patienten mit 72-monatiger Behandlung	Ropeginterferon-alfa-2b Responder % (n/N)	Kontrollarm Responder % (n/N)
Vollständiges hämatologisches Ansprechen und Verbesserung der Krankheitslast	39.7(35/88)	25.7 (17/60)
Vollständige hämatologisches Ansprechen einschliesslich normale Milz Grösse	37.2 (32/86)	25 (15/60)
Vollständiges hämatologisches Ansprechen (Ohne Milz Kriterium)	54.5 (48/88)	34.9 (22/63)

Vollständiges hämatologisches Ansprechen und Verbesserung der Krankheitslast: Response rate ratio 1.58 (95% CI: 0.98 to 2.52), höher (aber statistisch nicht signifikant; p=0.0584)

Vollständige hämatologisches Ansprechen einschliesslich normale Milzgrösse nach 72 Monaten: Respons rate ratio 1.48 (0.89 to 2.46), höher (aber statistisch nicht signifikant; p=0.1289)

Vollständiges hämatologisches Ansprechen (Ohne Milz Kriterium): Response rate ratio 1.26 (95% CI: 0.93 to 1.71), statistisch signifikant höher); p=0.02).

### Sekundäre Endpunkte

Individuelle Bewertungen dieser Parameter sowie andere Bewertungen, wie der Bedarf an Aderlässen, standardisierte Lebensqualität (QoL) und die Veränderung der Allellast der JAK2V617F-Mutation.

Die durchschnittliche JAK2V617F-Allelbelastung nahm während der 6-jährigen Ropeginterferon alfa-2b-Behandlung kontinuierlich ab, von 42.8 % n=94 bei Studienbeginn (vor der Behandlung in PROUD-PV) auf 15.5 % n=51 nach 72 Monaten. (Kontrollgruppe 43.4% n= 72 vs 44.9% n=27).

Tabelle 1: Values of JAK2V617F allelic burden (%) – full analysis set CONTINUATION- PV, PROUD-PV, PEGINVERA

Reference	Time	RopegIFN alfa-2b	Control treatment <sup>§</sup>	RopegIFN alfa-2b	Control treatment <sup>§</sup>	p-value
		JAK2V617F mean values (%)		JAK2V617F median values (%)		
PEGIVERA [Ph I/II]	Baseline	43.2 (n=47)	-	42.0 (n=47)	-	
	~12 MO* ~24 MO*	32.1 (n=30)		24.0 (n=30)		
		18.6 (n=28)		10.0 (n=28)		
PROUD-PV [Ph III]	Baseline	41.9 (n=126)	42.8 (n=125)	37.3 (n=126)	37.4 (n=125)	0.7526 <sup>§§</sup>
	12 MO	30.7 (n=103)	25.9 (n=108)	25.5 (n=103)	19.1 (n=108)	0.0736 <sup>§§</sup>
CONTINUAT ION- PV***[Ph III]	Baseline**	42.8 (n=94)	43.4 (n=72)	37.3 (n=94)	39.4 (n=72)	-
	24 MO	18.5 (n=73)	32.8 (n=38)	14.3 (n=73)	27.5 (n=38)	0.0002 <sup>§§</sup>
	36 MO	16.6 (n=71)	42.6 (n=32)	9.46 (n=71)	42.7 (n=32)	<0.0001 <sup>§§</sup>
	72 MO	15.5 (n=51)	44.9 (n=27)	7.0 (n=51)	47.5 (n=27)	<0.0001 <sup>§§</sup>

### Sicherheitsrelevante Aspekte

14/127 (11.0%) der Patienten in der Ropeginterferon alfa-2b-Arm und 3/127 (2,4 %) im Hydroxyharnstoff/ BAT-Arm brachen die Behandlung wegen medikamentöser Toxizität ab. Unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen über den ganzen Zeitraum (Ropeginterferon alfa-2b: 15,7 %; Kontrolle: 16,5 %). Darüber hinaus gingen PV-assoziierte Nebenwirkungen während der Ropeginterferon alfa-2b-Behandlung zurück und traten im 6. Jahr im Vergleich zu 7.1% zu 12,1 % in der Kontrollgruppe auf.

### Zusammenfassung der Studien

Studie 1 (Resultate nach 12 Monaten):

Die Studie war ursprünglich als Überlegenheitsstudie konzipiert, wurde aber nach Abschluss der Studie in eine Nicht-Überlegenheitsstudie mit einer Marge von -20% (BESREMI -10,5%), umgewandelt. Nicht-Überlegenheit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyharnstoff in Monat 12 konnte nur beim hämatologischen Ansprechen alleine, nicht aber beim zusammengesetzten primären Endpunkt der PROUD-PV Studie (hämatologisches Ansprechen mit normalen Milzgrösse) gezeigt werden.

Studie 2 (Resultate nach 72 Monaten):

- Das vollständige hämatologische Ansprechen mit normalen Milzgrösse war höher aber nicht signifikant p=0,1289. 32/86 (37.21%) im BESREMI Arm zu 15/60 (25%) im Kontrollarm.
- Das vollständige hämatologische Ansprechen und die Verbesserung der Krankheitslast war höher aber statistisch nicht signifikant p=0.0584
- Das vollständige hämatologische Ansprechen (ohne Normalisierung der Milzgrösse) war im BESREMI-ARM signifikant höher als im Kontrollarm [95% CI: 1.07 to 2.26; p=0.02) 48/88 (54.55%) im BESREMI-Arm und 22/63 (34.92%) im Kontrollarm.
- Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens war im Ropeginterferon alfa-2b-Arm signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,94 versus 0,82; Log-Rank-Test; p=0,04)

- Die CONTINUATION PV Studie zeigte eine kontinuierliche Senkung der JAK2V617F Allelbelastung von 42,8% bei Studienbeginn auf 15.5% (44.89% in Kontrollgruppe) nach 72 Monaten. Im sechsten Behandlungsjahr benötigte eine signifikant größere Anzahl von Patienten im BESREMI Arm im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe keine Aderlässe (81.4% gegenüber 60.0%; p=0.0045).

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Der Prozentsatz der Patienten, die über mindestens eine behandlungsbedingte Nebenwirkung berichteten, war zwischen den beiden Behandlungsarmen mit 89.8 % der Patienten im 2b-Arm (PROUD-PV, CONTINUATION-PV und PEN-PV Studie) gegenüber 90.6 % im HU/Kontrollarm (PROUD-PV und CONTINUATION-PV Studie).

Der Prozentsatz der Patienten, die über mindestens eine behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Wirkung berichteten, war vergleichbar zwischen Ropoginterferon alfa-2b (PROUD-PV und CONTINUATION-PV) vs. HU/Kontrolle (PROUD-PV- und CONTINUATION-PV-Studie) und betrug 18.1 % in beiden Studienarmen.

### **Medizinische Leitlinien**

DGHO-Leitlinien<sup>6</sup>:

„Primärtherapie niedriges Risiko:

- Aderlass Therapie zur dauerhaften und stabilen Einstellung des Hämatokritwert < 45%
- Niedrig dosiert ASS (100mg) pro Tag

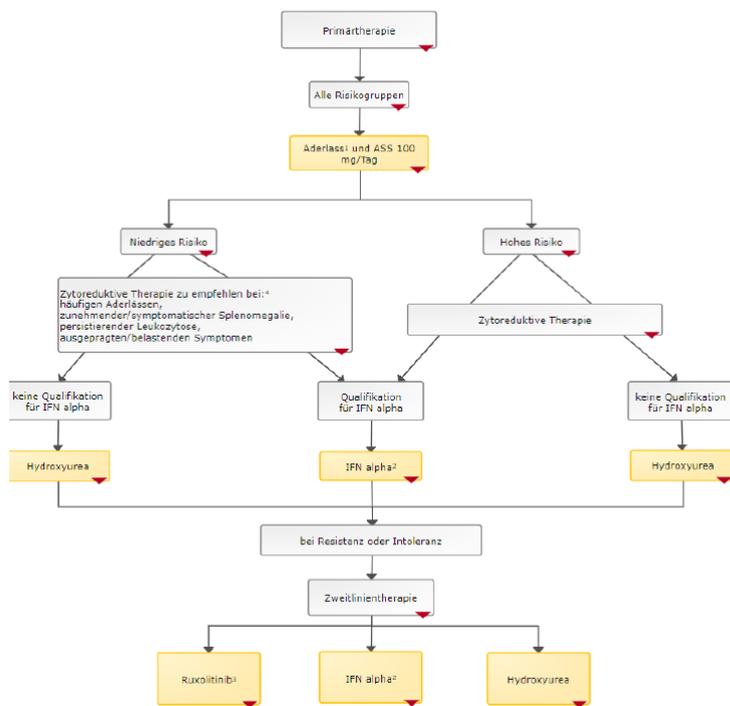
Bei Patienten mit hohem Risiko oder unter bestimmten Umständen bei Niedrigrisikopatienten wird zusätzlich eine zytoreduktive Therapie empfohlen.

Zytoreduktive Therapie: Bei Niedrigrisiko ist, wenn sich die Patienten qualifizieren und insbesondere bei Patienten im Alter unter 60 Jahren PEG Interferon alpha zu empfehlen.

Primärtherapie bei Patienten mit hohem Risiko

1. Erstlinientherapie: Zusätzlich zu Aderlass und ASS (100mg) wird eine zytoreduktive Therapie mittels Hydroxyurea oder PEG Interferon alpha empfohlen. Die aktuelle Datenlage spricht zumindest bei jüngeren Patienten (unter 60 Jahre) vorzugsweise PEG Interferon alpha einzusetzen, aber auch bei älteren, wenn sie dafür geeignet sind.
2. Zweitlinientherapie: Ruxolitinib und in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie Hydroxyurea oder PEG Interferon alpha“

<sup>6</sup> Onkopedia-Leitlinie: Polycythaemia Vera 09.2023



#### NCCN-Guidelines:

„Die zytoreduktiven Therapieoptionen umfassen Hydroxyharnstoff, Interferone (Ropeginterferon alpha 2b oder Peginterferon alfa-2a) als bevorzugte Therapien. Peginterferon alfa-2a kann in Betracht gezogen werden bei jüngeren Patienten, bei schwangeren Patientinnen, die eine zytoreduktive Therapie benötigen, oder bei Patienten, die eine zytoreduktive Therapie benötigen und Hydroxyharnstoff oder Ropeginterferon alfa-2b aufschieben.“<sup>7</sup>

#### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

BESREMI wurde in den oben aufgeführten Studien mit Hydroxyurea verglichen.

Was die Sicherheit betrifft, so war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen. Im Ropeginterferon alfa-Arm waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei 10 % oder mehr der Patienten auftraten, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, erhöhte Leberenzyme, Arthralgie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Splenomegalie, Pyrexie und Rückenschmerzen. In der Kontrollgruppe waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Grippe und Nasopharyngitis. Die meisten Unerwünschten Ereignisse waren Grad 1 oder 2.

Nicht-Unterlegenheit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyharnstoff in Monat 12 konnte nur beim hämatologischen Ansprechen alleine, nicht aber beim zusammengesetzten primären Endpunkt der PROUD-PV Studie (hämatologisches Ansprechen mit normalen Milzgrösse) gezeigt werden. In der CONTINUATION PV Studie war nur das vollständige hämatologische Ansprechen alleine statistisch signifikant höher. Ausserdem konnte eine kontinuierliche Senkung der JAK2V617F Allelbelastung im BESREMI-Arm gezeigt werden.

Die unter Hydroxyurea-Behandlung nicht sicher ausschliessbare Zunahme des Risikos einer sekundären Leukämie legt den zurückhaltenden Einsatz dieser Substanz insbesondere bei jungen Patienten nahe. Auf das mögliche Auftreten von Hauttoxizität, insbesondere von Hauttumoren, sollte geachtet werden.

#### EMA:

„Hinsichtlich der Sicherheit werden die Nebenwirkungen von Besremi als beherrschbar erachtet. Dar-

<sup>7</sup> NCCN Guideline: Myeloproliferative Neoplasms 19.05.2023

über hinaus wurde die Tatsache, dass Besremi nicht über das Potenzial verfügt, Genmutationen auszulösen, als wichtiger Vorteil angesehen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Besremi gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.<sup>8</sup>

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

BESREMI ist laut Studienlage eine Therapiealternative zu Hydroxyurea. Die PROUD PV Studie war ursprünglich als Überlegenheitsstudie konzipiert, wurde aber nach Abschluss der Studie in eine Nicht-Unterlegenheitsstudie mit einer Marge von 20% (BESREMI 10,5%), umgewandelt. Nicht-Unterlegenheit von Ropoginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyharnstoff in Monat 12 konnte nur beim hämatologischen Ansprechen alleine, nicht aber beim zusammengesetzten primären Endpunkt der PROUD-PV Studie (hämatologisches Ansprechen mit normalen Milzgrösse) gezeigt werden.

In der CONTINUATION-PV Studie war nur das hämatologische Ansprechen alleine (ohne Milz) nach 72 Monaten signifikant grösser [95% CI: 1.07 to 2.26; p=0.02]. In der Studie konnte BESREMI die Allelbelastung, im Vergleich zu Hydroxyurea, über 72 Monate kontinuierlich senken. Neuere Ergebnisse prospektiver Studien und indirekte Hinweise retrospektiver Auswertungen zeigen eine Korrelation vom Grad der Absenkung der Allel-Last mit dem Therapieansprechen und der Langzeitprognose. Eine niedrigere Allel-Last korrelierte mit einer niedrigeren Rate an venösen Thrombosen und von Transformation in Myelofibrose oder AML. Es ist aber hervorzuheben, dass die JAK2-Allel-Last bislang keinen validierten und allgemein anerkannten Parameter zur Therapiestratifizierung darstellt.

*„Da die CONTINUATION-PV Studie die in PROUD-PV zufallsbedingt zugeordnete Behandlung fortsetzte, kann sie nicht als prospektiv randomisierte Studie bezeichnet werden. Die Verlängerungsstudie hat keine neue Nullhypothese aufgestellt, daher sind alle Ergebnisse explorativer Natur und formal keine Signifikanz möglich.“<sup>9</sup>*

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Gemäss Fachinformation: *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 10<sup>9</sup>/l und Leukozyten < 10 x 10<sup>9</sup>/l). 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, je nachdem was für den Patienten angemessen ist.*

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 Ropoginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, was 500 Mikrogramm/ml entspricht. Momentan auf der SL.

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

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

<sup>8</sup> EMA: Besremi EPAR-medicine overview 08.05.2019

<sup>9</sup> Swissmedic Fachinformation

Der Fertigen 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 Fertigen kann innerhalb dieser 30 Tage höchstens zwei Mal verwendet werden. Alle Arzneimittelreste, die nach der zweiten Anwendung und/oder nach 30 Tagen im Fertigen verblieben sind, müssen entsorgt werden.

## Beurteilung durch Zulassungsbehörden

### EMA:

„Besremi verringert wirksam die überschüssige Zahl Blutzellen bei Patienten mit Polycythaemia vera, und der Anteil der Patienten, bei denen sich eine Besserung zeigt, nimmt mit längerer Behandlung zu. Obwohl Besremi in den ersten Behandlungsmonaten weniger wirksam sein kann als Hydroxycarbamid, kann Phlebotomie (ein Verfahren zur Entfernung von überschüssigem Blut aus dem Körper) dazu beitragen, die Krankheit kurzfristig zu kontrollieren.“<sup>10</sup>

### FDA:

„In summary, we have concluded that the benefits of ropeginterferon alfa-2b outweigh the risks for the treatment of PV when used according to the labeling.“<sup>11</sup>

## Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG (Stand 27.02.2020):

Tabelle 2 Ropoginterferon alfa-2b – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die therapienaiv sind oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind <sup>b, c</sup>	Hydroxyurea	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die mit Hydroxyurea vorbehandelt und resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind <sup>d</sup>	Ruxolitinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. umfasst auch Patientinnen und Patienten, die auf Hydroxyurea bisher nicht ausreichend angesprochen haben  
c. Als Primär- und / oder Begleittherapie der Polycythaemia vera wird eine Aderlasstherapie (Phlebotomie) empfohlen, um den Hämatokrit stabil auf unter 45 % zu senken. Eine Phlebotomie sollte entsprechend in beiden Studienarmen angeboten werden.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

„Die beschriebene Einschätzung weicht von der des pharmazeutischen Unternehmens ab, der für Fragestellung 1 (therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet, und zwar auf Basis der Ergebnisse der Extensionsstudie CONTINUATION-PV. Für Fragestellung 2 (HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) schätzt er den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt ein“<sup>12</sup>

G-BA (Stand 5. März 2020)

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 Ropoginterferon 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

<sup>10</sup> EMA Besremi EPAR-medicine overview 08.05.2019

<sup>11</sup> FDA Accessdate BESREMI 12.03.2021

<sup>12</sup> IQWiG. Ropoginterferon alfa-2b Polycythaemia vera 27.02.2020

*Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. ”<sup>13</sup>*

SMC (Stand 09. Juni 2023):

*„In a phase III study, ropeginterferon alfa-2b failed to demonstrate non-inferiority to hydroxycarbamide in treatment-naïve patients who required cytoreductive therapy and in patients who had a partial response to hydroxycarbamide. The submitting company’s justification of the treatment’s cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.”<sup>14</sup>*

HAS (Stand Dezember 2020):

*„The Committee deems that the clinical benefit of BESREMI (ropeginterferon alfa-2b) is insufficient to justify public funding cover in the MA indication in view of the available alternatives.”<sup>15</sup>*

Der dänische Arzneimittelrat (Stand 31 August 2022):

*„Der Rat empfiehlt Ropeginterferon-alpha-2b nicht für die Behandlung des Blutkrebses Polycythaemia vera. Es gibt keine Belege dafür, dass Ropeginterferon-alpha-2b wirksamer ist als die derzeitigen Behandlungen, aber die Behandlung kann mit weniger Nebenwirkungen verbunden sein. Insgesamt ist der dänische Arzneimittelrat jedoch der Ansicht, dass die Kosten der Behandlung im Verhältnis zur nachgewiesenen Wirkung zu hoch sind.”<sup>16</sup>*

NICE (Stand 17 Januar 2024 laut Zulassungsinhaberin):

*„The appraisal of the clinical and cost effectiveness of ropeginterferon alfa-2b within its marketing authorisation for treating polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly is in progress (17. Januar 2024).”<sup>17</sup>*

Das BAG hat bei TGA, TLV, CADTH, EuNetHTA keine Informationen bezüglich BESREMI gefunden.

### **Expertengutachten**

Es liegt ein Expertengutachten vom 01. März 2024 vor.

Expertengutachten:

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass BESREMI für Patienten mit PV ein hoher medizinischer Bedarf darstellt. BESREMI ist auch das einzige in der Schweiz zugelassene und vergütete Interferon-alpha zur Behandlung der PV. Daher ist es wichtig, dass BESREMI den Schweizer Patienten mit PV auch ab 2025 als Behandlungsmöglichkeit weiterhin zur Verfügung bleibt.

### **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 Polycythaemia Vera 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 Polycythaemia Vera Patienten benötigen im Verlauf ihrer Erkrankung eine zytoreduktive Therapie.

Hydroxyharnstoff ist nebst Ropeginterferon die zytoreduktive Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Polycythaemia vera. Die unter Hydroxyurea-Behandlung nicht sicher ausschliessbare Zunahme des Risikos einer sekundären Leukämie legt den zurückhaltenden Einsatz dieser Substanz insbesondere bei jungen Patienten nahe. Auf das mögliche Auftreten von Hauttoxizität, insbesondere von Hauttumoren, sollte geachtet werden. Interferon alpha ist ein nicht leukämogener Stoff. Laut der DGHO

<sup>13</sup> G-bA Ropeginterferon alfa 2-b 5.03.2020

<sup>14</sup> SMC: Besremi ropeginterferon alfa-2b 09.06.2023

<sup>15</sup> HAS Besremi transparency Committee 16.12.2020

<sup>16</sup> medicinraadet.dk Ropeginterferon-alfa-2b (Besremi) 31.08.2022

<sup>17</sup> NICE BESREMI 24.07.2023

Leitlinien spricht daher die aktuelle Datenlage zumindest bei jüngeren Patienten dafür (unter 60 Jahre) vorzugsweise PEG Interferon alpha einzusetzen, aber auch bei älteren, wenn sie dafür geeignet sind. Die CONTINUATION-PV Studie zeigte einen Vorteil in der Reduktion der Allel-Last. Die Menge an mutierten Allelen hat Einfluss auf Symptome, Verlauf und Prognose.<sup>18</sup> Zunehmend wird auch die Höhe der *JAK2*-Allel-Last zum Diagnosezeitpunkt und im Verlauf als relevanter prognostischer Parameter angesehen. Neuere Ergebnisse prospektiver Studien und indirekte Hinweise retrospektiver Auswertungen zeigen eine Korrelation vom Grad der Absenkung der Allel-Last mit dem Therapieansprechen und der Langzeitprognose. Eine niedrigere Allel-Last korrelierte mit einer niedrigeren Rate an venösen Thrombosen und von Transformation in Myelofibrose oder AML.<sup>19</sup> Es ist aber hervorzuheben, dass die *JAK2*-Allel-Last bislang keinen validierten und allgemein anerkannten Parameter zur Therapiestratifizierung darstellt. Die Bestimmung kann jedoch im Einzelfall bei Entscheidungen hilfreich sein. Trotz kompletter Rückbildung von mutierten *JAK2*-Allelen unter Therapie können andere Mutationen (z.B. *TET2*) persistieren.<sup>20</sup>

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. JAKAVI wird als Zweitlinientherapie eingesetzt.

Es werden weitere Therapieoption für die Behandlung von Polycythaemia Vera benötigt.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Laut CONTINUATION Studie betrug die mittlere Dosierung nach 72 Monaten 356 ( $\pm 144$ )  $\mu\text{g}$  alle zwei Wochen. Da eine Packung BESREMI nur einen Fertigpen mit 250  $\mu\text{g}$  enthält, ist für die Applikation der erforderlichen Dosis in der Regel die Verwendung von zwei Pens notwendig, was zwei Injektionen erfordert. Im Gegensatz dazu wird bei einem Fertigpen mit 500  $\mu\text{g}$  nur eine Packung benötigt, wodurch die Applikation mit einer einzigen Injektion möglich ist. Ein Fertigpen kann nach dem Anbruch bis zu 30 Tage im Kühlschrank aufbewahrt und in dieser Zeit höchstens zweimal verwendet werden. Auch bei höheren Dosierungen führt die Verwendung des 500  $\mu\text{g}$  Pens zu keinem Verwurf, da er innerhalb der angegebenen Haltbarkeitsdauer vollständig genutzt werden kann.

Wie die Zulassungsinhaberin dem BAG während der Telefonkonferenz vom 09. Januar 2025 erläutert hat, ist der 500- $\mu\text{g}$ -Pen in keinem Land verfügbar, und ein Vertrieb ist in absehbarer Zukunft nicht geplant. Das BAG hält jedoch weiterhin daran fest, dass BESREMI 500  $\mu\text{g}$  / 0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen im Rahmen eines Flat-Pricings in die SL aufgenommen werden sollte, damit es bei einer höheren Dosierung als 250  $\mu\text{g}$  alle zwei Wochen aufgrund fehlender Wirkung nicht zu höheren Therapiekosten kommt. Da die Verfügbarkeit des 500  $\mu\text{g}$  / 0,5 ml nicht gegeben ist, sieht das BAG vor, die Vergütung von BESREMI auf eine maximale Anzahl an Packungen pro Patient und Jahr festzulegen. Aus der Fachinformation ergibt sich eine durchschnittliche Dosierung pro Anwendung von 300  $\mu\text{g}$  alle 2 Wochen. Es wird dabei pro Anwendung maximal 300  $\mu\text{g}$  vergütet, was maximal 31 Packungen BESREMI 250  $\mu\text{g}$  / 0,5 ml pro Person und Jahr entspricht.

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wird mit der entsprechenden Limitierung und den entsprechenden Auflagen als erfüllt erachtet.

#### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

<sup>18</sup> Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN: *JAK2* V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood* 141:1934-1942, 2023.

<sup>19</sup> Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al.: Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 41:3534-3544, 2023

<sup>20</sup> Kiladjian JJ, Massé A, Cassinat B, et al.: Clonal analysis of erythroid progenitors suggests that pegylated interferon alpha-2a treatment targets *JAK2*V617F clones without affecting *TET2* mutant cells. *Leukemia* 24:1519-1523, 2020.

	FAP	PP
Inj Lös 250 mcg/0.5 ml, Fertpen 0.5 ml	Fr. 1'505.56	Fr. 1'653.80

- mit einer Limitierung:  
Befristete Limitation bis 31.01.2028  
*„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 BESREMI einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreis 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. Die Aufforderung der Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Pro Patient werden maximal 31 Packungen BESREMI Fertigpen 250 µg/0.5 ml, pro Jahr vergütet. Werden mehr als 31 Packungen pro Patient und Jahr benötigt, vergütet die OrPha Swiss GmbH im Rahmen einer Behandlung mit BESREMI nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, ab der 32. Packung BESREMI für jede weitere Packung den Fabrikabgabepreis an den Krankenversicherer zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21108.01“,*

- mit folgenden Auflagen:
- Pro Patient werden maximal 31 Packungen BESREMI Fertigpen 250 µg/0.5 ml, pro Jahr vergütet. Die OrPha Swiss GmbH erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin ab der 32. Packung BESREMI pro Patient und Jahr für jede weitere Packung den Fabrikabgabepreis zurück.
- Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung BESREMI bzw. die indikationsspezifischen wirtschaftlichen Preise bekannt. Das BAG gibt diese Informationen zudem dem BSV und der ZAS bezüglich Arzneimittel der Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) bekannt. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartMIP, Lyfegen etc.) publiziert werden.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren kann vom BAG auf Verlangen und ohne vorgängige Anhörung der OrPha Swiss GmbH soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung der Verfügung gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (5. EAK 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von BESREMI ab dem 01. Februar 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2028.**