



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ropeginterferon alfa-2b

Vom 5. März 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. März 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. April 2020 (BAnz AT 18.05.2020 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff
Ropeginterferon alfa-2b wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst weitere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

Ropeginterferon alfa-2b

Beschluss vom: 5. März 2020

In Kraft getreten am: 5. März 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Februar 2019):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) 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.

- b) 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Offene Phase III-Studie PROUD-PV: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Mortalität

Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b		Hydroxyurea		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben					
	127	1 (0,8)	127	0 (0)	- 0,408

Morbidität

Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b		Hydroxyurea		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^b		
Hämatologisches Ansprechen^d							
	124	56 (45,2)	127	70 (55,1)	0,82 [0,64; 1,05]		
Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b			Hydroxyurea			Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Durchschnittliche Anzahl an Ereignissen pro Patient pro Visite ⁱ MW [Min; Max]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Durchschnittliche Anzahl an Ereignissen pro Patient pro Visite ⁱ MW [Min; Max]	Relatives Risiko ⁱ [95 %-KI]
Phlebotomien^e							
Gesamt ^f	127	94 (74,0)	0,13 [0; 3]	127	81 (63,8)	0,09 [0; 2]	1,16 [0,98; 1,37]
Titrationphase ^g	127	62 (48,8)	0,17 [0; 2]	126	68 (54,0)	0,21 [0; 2]	0,90 [0,71; 1,15]
Erhaltungphase ^h	123	74 (60,2)	0,12 [0; 3]	121	47 (38,8)	0,05 [0; 2]	1,55 [1,19; 2,02]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-72), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b			Hydroxyurea			Intervention vs. Kontrolle
	N ^l	Werte Studienbeginn Median [Q1;Q3]	Änderung zu Studienende Median ⁿ [Q1; Q3]	N ^l	Werte Studienbeginn Median [Q1;Q3]	Änderung zu Studienende Median ⁿ [Q1; Q3]	Median der Differenzen [95 %-KI] p-Wert ^m
EQ-5D VAS^k							
	105	80,0 [70,0; 90,0]	0,0 [-4,0; 7,0]	109	84,5 [70,0; 90,0]	0,0 [-5,0; 7,0]	0,0 [-2,0; 3,0] 0,733

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b		Hydroxyurea		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)					
	127	104 (81,9)	127	111 (87,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	127	14 (11,0)	127	11 (8,7)	1,27 [0,60; 2,70] 0,561
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3)					
	127	21 (16,5)	127	26 (20,5)	0,81 [0,48; 1,36] 0,532
Abbruch wegen UEs					
	127	7 (5,5)	127	2 (1,6)	3,5 [0,74; 16,5] 0,098
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC, PT)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)					
	127	23 (18,1)	127	42 (33,1)	0,55 [0,35; 0,85] 0,007
Übelkeit (PT)	127	3 (2,4)	127	15 (11,8)	0,20 [0,06; 0,67] 0,003

Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b		Hydroxyurea		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^b
Grippe (PT)					
	127	2 (1,6)	127	10 (7,9)	0,20 [0,04; 0,89] 0,020
<p>a) Keine Darstellung von Effektschätzer und Konfidenzintervall, da nicht informativ.</p> <p>b) Relatives Risiko und Konfidenzintervall: asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al. Im Fall von 0 Ereignisse in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>c) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>d) Operationalisiert über Hämatokrit < 45 % und mindestens 3 Monate seit letzter Phlebotomie. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden als Non-Responder gewertet (> 10%).</p> <p>e) Phlebotomien aufgrund eines Hämatokrits > 45 %</p> <p>f) Ohne Phlebotomien an Tag 1</p> <p>g) Woche 1 – 12</p> <p>h) Woche 13 – 52</p> <p>i) Relatives Risiko und Konfidenzintervall: asymptotisch</p> <p>j) Visiten fanden alle 2 Wochen statt. Die dargestellten Ereignisraten umfassen die im Zeitraum zwischen 2 Visiten aufgetretenen Ereignisse.</p> <p>k) Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mediandifferenz bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>l) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>m) Effekt und KI: Hodges-Lehmann-Schätzer; p-Wert: Wilcoxon-Rangsummentest</p> <p>n) Analyse ohne Ersetzung fehlender Wert</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life – 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; Max. = Maximum; Min. = Minimum; MW = Mittelwert; PT = Preferred Term; Q1 = 1. Quartil; Q3 = 3. Quartil; SOC = System Organ Class; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus.</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem</p>		

Verzerrungspotential
 ↔: kein relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor
 n.b.: nicht bewertbar

- b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

ca. 1.280 - 10.530 Patienten

- b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

ca. 240 – 1.470 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Besremi® (Wirkstoff: Ropeginterferon alfa-2b) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Polycythaemia vera erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ropeginterferon alfa-2b	34.337,20 € - 136.824,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Hydroxyurea	283,68 € - 567,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2020)

- b) Mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ropeginterferon alfa-2b	34.337,20 € - 136.824,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ruxolitinib	24.669,44 € - 73.283,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. März 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. März 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*