

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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	38
5.1	Stellungnahme der AOP Orphan Pharmaceuticals AG	38
5.2	Stellungnahme der Celgene GmbH	92
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Griesshammer	99
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	104
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	125
5.6	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	130
D.	Anlagen	137

1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	137
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	164

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ropeginterferon alfa-2b ist der 15. September 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. August 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) gemäß Fachinformation

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

1.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Hydroxyurea

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

Ruxolitinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. In der Indikation Polycythaemia vera liegt für Hydroxyurea und Ruxolitinib eine Zulassung vor.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen die Phlebotomie und prinzipiell die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Die allogene Stammzelltransplantation wird in der vorliegenden Therapiesituation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Zudem sieht der G-BA die Splenektomie und Milzbestrahlung im vorliegenden Anwendungsgebiet der „Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung“ als nicht relevant an.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Ruxolitinib – Beschluss vom 15. Oktober 2015
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Die Evidenz zur Therapie der Polycythaemia vera ist limitiert. Es konnten keine methodisch adäquaten Leitlinien identifiziert werden. Auf Basis ergänzender Evidenz (British Committee for Standards in Haematology, 2005; Marchioli R et al., 2014) lässt sich feststellen, dass eine Senkung des Hämatokrit-Wertes durch Phlebotomien und Hydroxyurea mit einem Zielwert von < 45% gegenüber einem Zielwert von 45-50 % bei Patienten mit Polycythaemia vera zu einer signifikant niedrigeren Rate an schwerwiegenden Thrombosen und kardiovaskulärer Mortalität führt. Die gängige Therapie zur Absenkung eines erhöhten Hämatokrit-Werts besteht in der Aderlasstherapie (Phlebotomie) und, insbesondere wenn ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse vorliegt, in der zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyurea oder Interferonen. Interferone sind mit Ausnahme von Ropeninterferon alfa-2b nicht für die Therapie der Polycythaemia vera zugelassen. Auf Grundlage der Zulassung und der vorliegenden Evidenz hat der G-BA entsprechend Hydroxyurea als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten bestimmt, die nicht vorbehandelt oder mit Hydroxyurea vorbehandelt, aber nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind. Diese Patientengruppe umfasst auch Patienten, die auf Hydroxyurea bisher nicht ausreichend angesprochen haben.

Eine weitere vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation stellen vorbehandelte Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, dar. Für diese Behandlungssituation konnten zwei systematische Übersichtsarbeiten für den Wirkstoff Ruxolitinib identifiziert werden. Beide Übersichtsarbeiten zeigen einen klinischen Nutzen von Ruxolitinib bei Patienten mit nachgewiesener Intoleranz oder Resistenz gegenüber Hydroxyurea auf Grundlage der Zulassungsstudie. Verbesserungen konnten u.a. in der Kontrolle des Hämatokrit-

Wertes und dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen gegenüber einer Standardtherapie gezeigt werden. Im G-BA Beschluss zur Ruxolitinib vom 15. Oktober 2015 wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes vor dem Hintergrund von Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität festgestellt. Daher hat der G-BA für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, auf Basis der Zulassung, der Evidenz und des vorliegenden G-BA Beschlusses, Ruxolitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

1.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zum einen die Daten der abgeschlossenen, offenen, randomisierten Studie PROUD-PV und zum anderen die Daten der Extensionsstudie CONTINUATION-PV vor.

PROUD-PV

In der Studie PROUD-PV wurde Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Hydroxyurea verglichen. Die Studiendauer betrug 12 Monate. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Die Studie wurde in 48 Zentren in Europa durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte zwischen Oktober 2013 und April 2016.

Therapienaive Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: > 60 Jahre, mindestens 1 vorausgegangenes (mit Polycythaemia vera assoziiertes) kardiovaskuläres Ereignis, schlechte Toleranz von Phlebotomien. Mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten mussten Non-Responder in Bezug auf den primären Endpunkt (Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate, Thrombozytenzahl < $400 \times 10^9/l$, Leukozytenzahl < $10 \times 10^9/l$, normale Milzgröße) sein. Außerdem durften sie nicht länger als 3 Jahre mit Hydroxyurea vorbehandelt sein und durften keine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyurea zeigen.

Die Patienten in der PROUD-PV Studie waren im Mittel 59 bzw. 58 Jahre alt und der Großteil war therapienaiv (etwa 65 % bzw. 70 %). Mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten hatten die Behandlung im Mittel für etwa 12 Monate vorher erhalten. Bis auf einen Patienten mit fehlender JAK2-Mutationsbestimmung wiesen alle Patienten eine JAK2-Mutation auf.

Insgesamt wurden 257 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 127 Ropeginterferon alfa-2b, N = 130 Hydroxyurea). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach vorheriger Hydroxyurea-Behandlung (ja / nein), Alter (≤ 60 / > 60 Jahre) sowie Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses in der Vorgeschichte (ja / nein). Von den randomisierten Patienten erhielten 254 Patienten die Studienmedikation (N = 127 Ropeginterferon alfa-2b, N = 127 Hydroxyurea). Die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b

und Hydroxyurea erfolgte gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Die Patienten erhielten in beiden Studienarmen, sofern keine Kontraindikationen vorlagen, täglich 100 mg Acetylsalicylsäure als Begleitmedikation. Zudem sollte eine Phlebotomie bei einem Hämatokritwert > 45 % erfolgen. Mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea waren, wurden zu Beginn mit einer unveränderten, individuellen Hydroxyurea-Dosierung weiterbehandelt. Da diese Patienten auf Hydroxyurea bislang nicht ausreichend angesprochen hatten, sollte in der Studie eine responsegesteuerte Dosisanpassung von Hydroxyurea in einem zweiwöchigen Intervall erfolgen. Angaben zur tatsächlich durchgeführten Dosisanpassung bei diesen Patienten sind in den Studienunterlagen nicht vorhanden.

CONTINUATION-PV

Bei der Studie CONTINUATION-PV handelt es sich um eine offene Phase IIIb-Extensionsstudie, welche die Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b in Patienten mit Polycythaemia vera, die vorher an der PROUD-PV Studie teilgenommen haben, untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Studie einen Datenschnitt nach 24 Monaten vor. Somit umfassen die vorgelegten Auswertungen einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Vor dem Hintergrund des chronischen und langsamen Verlaufs der Polycythaemia vera, sieht der G-BA Langzeitdaten als sehr relevant an. Jedoch können die Ergebnisse der Studie CONTINUATION-PV aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden:

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. Durch den verzögerten Übergang der Patienten des Vergleichsarms standen im ersten Jahr der CONTINUATION-PV Studie weniger als 40 % der mit Hydroxyurea-behandelten Patienten unter Beobachtung. Hinzu kommt, dass nur 171 der 254 Patienten (ca. 67 %) aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Davon wechselten 95 Patienten aus dem Ropeginterferon-alfa-2b-Arm (ca. 75 %) und 76 Patienten aus dem HU-Arm (60 %). Somit unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten, zwischen den Studienarmen um 15 Prozentpunkte. Hierdurch ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen der Studie nicht mehr gewährleistet.

Mögliche Selektionseffekte bezüglich des Vergleichsarms der Extensionsstudie zeigen sich auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Patientencharakteristika zu den Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie übergangen oder nicht übergangen. So wurde beispielsweise aus dem Hydroxyurea-Arm der PROUD-PV-Studie ein relevant höherer Anteil an Patienten, die zum Screeningzeitpunkt der PROUD-PV-Studie eine parallel vorhandene Hypertension aufwiesen (56,6 % vs. 34,3 %), Phlebotomien erhielten (42,1 % vs. 22,9 %) oder einen höheren medianen Hämatokritwert zeigten (49,9 % vs. 46 %), in die Extensionsstudie eingeschlossen.

Weitere Selektionseffekte sind durch die vorgegebenen Einschlusskriterien der CONTINUATION-PV-Studie möglich. So konnten in die Studie nur Patienten eingeschlossen werden, die einen Nutzen durch die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b durch die Normalisierung bzw. Reduktion von relevanten Blutwerten (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), eine Normalisierung der Milzgröße oder einen anderen klaren medizinischen Vorteil beispielsweise durch die Normalisierung Krankheits-assoziiertes mikrovaskulärer Symptome oder eine relevante Reduktion der JAK-2 Allellast zeigten.

Hinzu kommt, dass in der CONTINUATION-PV Studie nicht die gleichen Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm bestehen. So sind für den Vergleichsarm (Hydroxyurea/Therapie nach Maßgabe des Arztes) beispielsweise keinerlei Vorgaben bezüglich möglicher Dosisanpassungen vorgeschrieben. Weiterhin war für Patienten des Interventionsarms, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt alle zwei Wochen verabreicht wurde, gleichzeitig auch eine Blutentnahme vorgesehen. Dagegen mussten die Patienten im Vergleichsarm und Patienten, die Ropeginterferon alfa-2b mittels des Fertigpens zu Hause anwendeten, nur alle drei Monate zur Visite erscheinen. Da bei der Blutuntersuchung auch der Hämatokritwert untersucht wurde, konnten die Ärzte entsprechend bei Patienten, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt verabreicht wurde, eher auf notwendige Dosisanpassungen reagieren.

In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel der CONTINUATION-PV-Studie eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich ist, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Im Endpunkt Gesamtüberleben trat nur ein Ereignis im Interventionsarm und kein Ereignis im Vergleichsarm auf. Die Darstellung eines Effektschätzers ist nicht informativ. Der Unterschied ist insgesamt statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt Mortalität ist somit nicht belegt.

Morbidität

Hämatologisches Ansprechen

Der Endpunkt hämatologisches Ansprechen ist definiert als ein Hämatokritwert $< 45\%$ in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten sowie einer Thrombozytenzahl $< 400 \times 10^9/L$ und einer Leukozytenzahl $< 10 \times 10^9/L$. Dieser Endpunkt wurde post-hoc durch den pharmazeutischen Unternehmer als primärer Endpunkt definiert. Prä-spezifiziert war in der PROUD-PV-Studie das hämatologische Ansprechen analog der oben beschriebenen Definition und als zusätzliches Kriterium eine Normalisierung der Milzgröße. Als Grund für die Änderung geht aus dem Bewertungsbericht der EMA hervor², dass eine signifikante Splenomegalie nur bei einem geringen Anteil der Patienten zur Baseline vorhanden war und nur geringe Fluktuationen in der Milzgröße in der Studie festgestellt wurden.

Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert, da eine Senkung des Hämatokrit -Wertes auf unter 45 % als wichtiger Schwellenwert erachtet wird, an dem die Frequenz der Phlebotomien anzupassen ist. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Kontrolle des Hämatokrit-Werts und eine dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt Hämatologisches Ansprechen wird in der vorliegenden Operationalisierung „Hämatokritwert $< 45\%$ in

² Besremi: EPAR- Public Assessment Report – 8. Mai 2019

Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten“ daher als patientenrelevant bewertet.

Es zeigt sich für den post-hoc definierten Endpunkt ohne Berücksichtigung der Milzgröße kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Relatives Risiko = 0,82 [0,64; 1,05]). Somit ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen nicht belegt.

Phlebotomien

Bezüglich der Rate der Phlebotomien, die aufgrund eines Hämatokrits von > 45 % durchgeführt wurden, zeigen sich für die gesamte Studiendauer von 12-Monaten sowie für die Titrationsphase (Woche 1-12) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Erhaltungsphase (Woche 13 - 52) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b vor (Relatives Risiko: 1,55 [1,19; 2,02]).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt Gesundheitszustand ist somit nicht belegt.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROUD-PV nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studienarmen bei > 80 % der Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden lediglich ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Bei den spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), dem darin enthaltenen PT Übelkeit, sowie im PT Grippe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.

Die Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt.

Somit ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum einen die offene, randomisierte Phase III-Studie PROUD-PV mit einer Studiendauer von 12 Monaten zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea vorgelegt. Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer

die Daten der Phase IIIb-Extensionsstudie CONTINUATION-PV vor, die insgesamt einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten umfassen. Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die vorher an der PROUD-PV-Studie teilgenommen haben.

Aufgrund von methodischen Mängeln der Extensionsstudie (z.B. Ungleiche Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen den Studienarmen, mögliche Selektionseffekte durch spezifische Einschlusskriterien, relevant unterschiedlicher Anteil an Patienten, die aus den beiden Studienarmen der PROUD-PV-Studie in die Extensionsstudie übergangen) ist eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte hämatologisches Ansprechen und Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Phlebotomien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b für den Zeitraum der Erhaltungsphase gegenüber Hydroxyurea. Dieser Unterschied wird nicht als hinreichend gewertet, um insgesamt einen Nachteil für die Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROUD-PV nicht erhoben.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs. Diese Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt und führen deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammenfassend ist für nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea nicht belegt.

In Einzelfällen kann die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b eine relevante Therapieoption darstellen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Gruppe der mit Hydroxyurea vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant

gegenüber Hydroxyurea sind, wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ruxolitinib) vorgelegt.

1.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Besremi[®]“ mit dem Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b. Der Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Hydroxyurea bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der 12-monatigen Phase III-Studie PROUD-PV und der dazugehörigen Extensionsstudie CONTINUATION-PV vor. Aufgrund von methodischen Mängeln der Extensionsstudie ist eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die PROUD-PV-Studie berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) sowie für die Endpunkte hämatologisches Ansprechen und Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) der Kategorie Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Phlebotomien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b für den Zeitraum der Erhaltungsphase gegenüber Hydroxyurea. Dieser Unterschied wird nicht als hinreichend gewertet, um insgesamt einen Nachteil für die Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs. Diese Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt und führen deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich kein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.

In Einzelfällen kann die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b eine relevante Therapieoption darstellen.

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

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht belegt.

1.2 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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten verbunden. Zum einen sind die Angaben in den Quellen zur Prävalenz der Polycythaemia vera mit Unsicherheiten behaftet, da es an Studien zur Prävalenz der Polycythaemia vera in Deutschland mangelt und sich Studien anderer europäischer Ländern häufig auf myeloproliferative Erkrankungen allgemein und nicht spezifisch auf Polycythaemia vera beziehen. Zudem sind einige der herangezogenen Studien veraltet. In seiner Berechnung lässt der pharmazeutische Unternehmer weiterhin unberücksichtigt, dass Ropeginterferon alfa-2b nur für erwachsene Patienten zugelassen ist und bezieht die Prävalenzangaben auf die gesamte Bevölkerung Deutschland. Daher ist in diesem Rechenschritt tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. In seiner weiteren Berechnung zieht der pharmazeutische Unternehmer den Anteilswert für alle Patienten mit Splenomegalie ab, obwohl Ropeginterferon alfa-2b nur für Patienten mit symptomatischen Splenomegalie nicht angezeigt ist. Hierdurch kommt es tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Weiterhin fehlen Angaben zu Patienten mit Kontraindikationen. Zuletzt vernachlässigt der pharmazeutische Unternehmer bei der Berechnung des Anteilswertes der Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, dass nicht alle Patienten mit Polycythaemia vera eine Erstlinientherapie mit Hydroxyurea erhalten. Hieraus ergibt sich eine Überschätzung der Zielpopulation.

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

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Polycythaemia vera (15. Oktober 2015) zugrunde gelegt.

Begründung: Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Polycythaemia vera dar. So sind die dort vorgelegten Patientenzahlen zwar aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz der Polycythaemia vera sowie aufgrund der unklaren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Allerdings trifft dies auf die vorgelegten Patientenzahlen gleichermaßen zu. Zudem ist der Anteilswert der

Patienten mit einer Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea im Rahmen der vorliegenden Patientenzahlen überschätzt, da der pharmazeutische Unternehmer außer Acht lässt, dass nicht alle Patienten mit Polycythaemia vera eine Erstlinientherapie mit Hydroxyurea erhalten. Dies zeigt sich auch darin, dass die ermittelten Patientenzahlen im Verfahren zu Ruxolitinib kleiner sind, obwohl das Anwendungsgebiet von Ruxolitinib nicht auf Patienten ohne symptomatische Splenomegalie beschränkt ist und somit ein breiteres Patientenkollektiv mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea adressiert.

1.3 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.

1.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ropeginterferon alfa-2b	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Hydroxyurea	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation b)				
Ruxolitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosis- oder Intervallanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Dosis von Ropeginterferon alfa-2b sollte laut Fachinformation individuell alle zwei Wochen um 50 µg bei einer Anfangsdosis von 100 µg erhöht werden. Die maximal empfohlene Einzeldosis beträgt 500 µg alle 14 Tage. Daher wird für die Kostenberechnung eine Dosisspanne von 100 µg – 500 µg angenommen. Da der Fertipen nach Öffnung 30 Tage haltbar ist, wird für die untere Spanne von 100 µg bei einem 14-tägigen Intervall eine zweimalige Anwendung des Fertipens angenommen.

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen wird für Hydroxyurea eine kontinuierlich eingenommene Dosis von durchschnittlich 500 – 1000 mg / Tag und für Ruxolitinib eine Spanne von 2 x 5 mg – 2 x 25 mg angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ropeginterferon alfa-2b	100 – 500 µg	50 – 500 µg	0,5 – 2 x 250 µg	26,1	13,1 – 52,2 x 250 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Hydroxyurea	500 – 1000 mg	500 – 1000 mg	1 – 2 x 500 mg	365	365 – 730 x 500 mg
Patientenpopulation b)					
Ruxolitinib	5 - 25 mg	2 x 5 mg – 2 x 25 mg	2 x 5 mg – 2 x 20 mg + 2 x 5 mg	365	730 x 5 mg – 730 x 5 mg + 730 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ropeginterferon alfa-2b, 250 µg	1 PEN	2.778,32 €	1,77 €	155,39 €	2.621,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Hydroxyurea, 500 mg	100 HKP	82,90 €	1,77 €	3,41 €	77,72 €
Patientenpopulation b)					
Ruxolitinib, 5 mg	56 TAB	2.005,48 €	1,77 €	111,26 €	1.892,45 €
Ruxolitinib, 20 mg	56 TAB	3.953,60 €	1,77 €	222,51 €	3.729,32 €
PEN = Fertigpen, HKP = Hartkapsel, TAB = Tablette					

Stand Lauer-Tab: 15. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Januar 2020 statt.

Am 27. Februar 2020 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 27. Februar 2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 12. Dezember 2019. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. März 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Januar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Februar 2020 19. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. März 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. März 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie:
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:

Ropeginterferon alfa-2b

Beschluss vom: 5. März 2020

In Kraft getreten am: 5. März 2020

BAnz AT 04.06.2020 B3

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:³

- 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 ^j [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]

³ 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
<i>Grippe (PT)</i>					
	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</p>		

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem 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: Ropoginterferon 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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 ^j MW [Min; Max]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Durchschnittliche Anzahl an Ereignissen pro Patient pro Visite ^j 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]
Erhaltungsphase ^h	123	74 (60,2)	0,12 [0; 3]	121	47 (38,8)	0,05 [0; 2]	1,55 [1,19; 2,02]

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
--	-----	-----------	-----	----------	----------------------------



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
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
Grippe (PT)					
	127	2 (1,6)	127	10 (7,9)	0,20 [0,04; 0,89] 0,020

- a) Keine Darstellung von Effektschätzer und Konfidenzintervall, da nicht informativ.
- b) Relatives Risiko und Konfidenzintervall: asymptotisch; p-Wert: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- c) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- d) Operationalisiert über Hämatokrit < 45 % und mindestens 3 Monate seit letzter Phlebotomie. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden als Non-Responder gewertet (> 10 %).
- e) Phlebotomien aufgrund eines Hämatokrits > 45 %
- f) Ohne Phlebotomien an Tag 1
- g) Woche 1 bis 12
- h) Woche 13 bis 52
- i) Relatives Risiko und Konfidenzintervall: asymptotisch
- j) Visiten fanden alle zwei Wochen statt. Die dargestellten Ereignisraten umfassen die im Zeitraum zwischen zwei Visiten aufgetretenen Ereignisse.
- k) Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mediandifferenz bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
- l) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- m) Effekt und KI: Hodges-Lehmann-Schätzer; p-Wert: Wilcoxon-Rangsummentest
- n) Analyse ohne Ersetzung fehlender Wert

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

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

- 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 bis 10 530 Patienten

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

ca. 240 bis 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: Ropeninterferon 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 Ropeninterferon 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:	
Ropeninterferon 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-Steuer: 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4. Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b (Polycythaemia vera) - Gemeinsamer Bundesausschl



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b (Polycythaemia vera)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ropeginterferon alfa-2b
- **Handelsname:** Besremi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Polycythaemia vera (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.01.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-15-D-475)

Modul 1

(PDF 514,06 kB)

Modul 2

(PDF 411,91 kB)

Modul 3

(PDF 1012,00 kB)

Modul 4

(PDF 2,78 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 527,92 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung ist:

1. Für nicht vorbehandelte Patienten oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/492/>

16.12.2019 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ropoginterferon alfa-2b (Polycythaemia vera) - Gemeinsamer Bundesausschl

- Hydroxyurea

2. Für mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind:

- Ruxolitinib

Stand der Information: September 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.12.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 469,96 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.01.2020
 - Mündliche Anhörung: 28.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.01.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ropeginterferon alfa-2b - 2019-09-15-D-475*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 28.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28.01.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH	04.01.2019
Celgene GmbH	02.01.2020
Prof. Griesshammer, German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN)/ DGHO	03.01.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	06.01.2020
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)	06.01.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	06.01.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH						
Banik, Hr. Dr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Bindeus, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Klade, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Krejcy, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Celgene GmbH						
Möhlenbrink, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Glogger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Grießhammer, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Hruschka, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Anton, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Datum	04. Januar 2020
Stellungnahme zu	Ropeginterferon alfa-2b / Besremi®
Stellungnahme von	<i>AOP Orphan Pharmaceuticals AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlauf und Therapie der Polycythaemia Vera erfordern Bewertung von Langzeitdaten. Dies gilt insbesondere für die Bewertung der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b, das unter anderem negative Implikationen einer langfristigen Therapie mit Hydroxyurea vermeiden kann.</p> <p>Polycythaemia Vera (PV) ist ein bis dato unheilbarer Blutkrebs, der durch eine Mutation im Gen der Janus Kinase 2 (JAK2) in blutbildenden Zellen des Knochenmarks ausgelöst wird.</p> <p>PV wird historisch mit Aderlass und Hydroxyurea (HU) behandelt, letzteres ohne verlässliche Datenlage und dem Verdacht, Leukämien zu begünstigen. Für Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz unter HU entwickelt haben, steht seit 2015 Ruxolitinib, ein unspezifischer JAK2-Inhibitor, zur Verfügung.</p> <p>Im Februar 2019 erfolgte die Europäische Zulassung von Besremi (Ropeginterferon alfa-2b) für PV mit der einzigen wesentlichen Einschränkung auf Patienten ohne symptomatische Milzvergrößerung.</p> <p>Ropeginterferon alfa-2b ist ein neuartiges Interferon, das durch gentechnische Modifikation den entscheidenden Vorteil der Monopegylierung aufweist, wodurch Ropeginterferon alfa-2b wesentliche pharmakologische Verbesserungen im Vergleich zu den historisch verwendeten pegylierten und nicht-pegylierten Interferonen hat: insbesondere die Verabreichung alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen in</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Langzeittherapie anstatt einmal pro Woche und damit verbesserte Verträglichkeit und Compliance. Aufgrund dieser verbesserten Sicherheits- und Wirksamkeitsmerkmalen wurde Ropeginterferon alfa-2b vom CHMP als „New Active Substance“ eingestuft (1).</p> <p>Das Produkt liegt als Fertigen vor (gefertigt in Deutschland, basierend auf bewährter Schweizer Insulinpen-Technologie). Die Möglichkeit von patientenindividueller Dosierung (50-500 µg) und Eignung zur Selbstverabreichung wurde im klinischen Entwicklungsprogramm gezeigt.</p> <p>Neben diesen für Patienten wesentlichen Verbesserungen, bestätigte Ropeginterferon alfa-2b die jahrzehntelangen positiven off-label Erfahrungen mit anderen Interferonen. Alpha-Interferone sind daher auch seit vielen Jahren in nationalen und internationalen Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlen und stellen insbesondere bei jüngeren Patienten die bevorzugte Therapie dar (2-4).</p> <p>Hinsichtlich der Wirksamkeit von Ropeginterferon alfa-2b sind die Langzeiteffekte relevant (PV Patienten benötigen jahrzehntelanges Management ihrer Erkrankung): Ansprechraten steigen kontinuierlich unter Ropeginterferon alfa-2b, ab dem 2. Therapiejahr wurden etwa 70% vollständiges und dauerhaftes hämatologisches Ansprechen beobachtet. Nach 3 Jahren waren 78% der Patienten frei von Aderlass.</p> <p>Außerdem bestätigte Ropeginterferon alfa-2b krankheitsmodifizierende Eigenschaften, die ein Alleinstellungsmerkmal der Interferontherapie der PV darstellen. Im Gegensatz zu allen anderen verfügbaren Therapien setzt Interferon an der Ursache der Erkrankung an, der malignen Stammzelle mit mutiertem JAK2.</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutiertes JAK2 ist die Ursache der PV Krebserkrankung. Unter Ropeginterferon alfa-2b wurde eine kontinuierliche Absenkung der JAK2 Allel-Last beobachtet (auf ca. 10% bei einem Ausgangswert von etwa 40%). Das ist klinisch relevant weil eine höhere JAK2 Allel-Last mit Thrombose- und Myelofibrose-Risiko und damit höherer Mortalität assoziiert ist (5-8). Nach drei Jahren konnte bereits bei einigen Patienten (8,4 %) ein vollständiges molekulares Ansprechen (JAK2 Alle-Last < 1 %) erzielt werden. Somit kann nach mehrjähriger Ropeginterferon alfa-2b Therapie ein Teil der Patienten vollständige und dauerhafte hämatologische <u>und</u> molekulare Remissionen erreichen. In diesen Patienten ist ein Absetzen der Therapie möglich. Das entspricht dem Konzept einer „Operationalen Heilung“, zweifellos der wesentlichste patientenrelevante Effekt der Ropeginterferon alfa-2b Langzeitbehandlung. Das bei AOP fortlaufende Entwicklungsprojekt zu Ropeginterferon alfa-2b sammelt dazu in den nächsten 3 Jahren weitere Daten.</p> <p>In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass Auswertungen unabhängiger Patientenregister erst kürzlich auch einen signifikanten Überlebensvorteil von mit Interferon behandelten Patienten gegenüber mit andere Therapien behandelten Patienten zeigen konnten ((9), Figure 1D). Außerdem wurde in dieser Arbeit ebenfalls gezeigt, dass das Myelofibrose-freie Überleben unter Interferonen ebenfalls deutlich und statistisch signifikant verlängert wird ((9), Figure 1C).</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit. Ropeginterferon alfa-2b bietet eine nicht-leukämogene Langzeitbehandlung, die vom Großteil der Patienten sehr gut vertragen wurde. Die eingangs erwähnten wesentlichen</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmakologischen Verbesserungen tragen hierzu bei. Die für die Substanzklasse der Interferone typischen Nebenwirkungen (autoimmun, Stimmungslage, Leberenzyme) treten in geringem Maße auch bei Ropeginterferon alfa-2b auf. Weniger als 10 % der Patienten brachen innerhalb von 3 Behandlungsjahren die Therapie wegen Ropeginterferon alfa-2b zugeschriebener Nebenwirkungen ab (10).</p> <p>Zusammengefasst:</p> <p>Ropeginterferon alfa-2b ist ein neuartiges Interferon mit wesentlich verbesserten pharmakologischen Eigenschaften.</p> <p>Ropeginterferon alfa-2b ist das erste in PV entwickelte und zugelassene Interferon.</p> <p>Ropeginterferon alfa-2b ist eine wirksame und gut verträgliche nicht leukämogene Langzeittherapie.</p> <p>Nach 3 Jahren waren 78 % der Patienten frei von Aderlass.</p> <p>Ein Teil der Patienten erreichten dauerhafte und vollständige klinische Remissionen mit der Option die Therapie abzusetzen (Operationale Heilung).</p> <p>Eine vollständige Bewertung der im Nutzendossier vorgelegten Gesamtevidenz über bis zu 36 Monate Behandlung sollte zur Anerkennung des mit der Ropeginterferon alfa-2b-Therapie verbundenen Zusatznutzens führen.</p>	<p>Bei der Studie CONTINUATION-PV handelt es sich um eine offene Phase IIIb-Extensionsstudie, welche die Langzeitwirksamkeit und – sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b in Patienten mit Polycythaemia vera, die vorher an der PROUD-PV Studie teilgenommen haben, untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Studie einen Datenschnitt nach 24 Monaten vor. Somit umfassen die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgelegten Auswertungen einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Vor dem Hintergrund des chronischen und langsamen Verlaufs der Polycythaemia vera, sieht der G-BA Langzeitdaten als sehr relevant an. Jedoch können die Ergebnisse der Studie CONTINUATION-PV aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden:</p> <p>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. Durch den verzögerten Übergang der Patienten des Vergleichsarms standen im ersten Jahr der CONTINUATION-PV Studie weniger als 40 % der mit Hydroxyurea-behandelten Patienten unter Beobachtung. Hinzu kommt, dass nur 171 der 254 Patienten (ca. 67 %) aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Davon wechselten 95 Patienten aus dem Ropeginterferon-alfa-2b-Arm (ca. 75 %) und 76 Patienten aus dem HU-Arm (60 %). Somit unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten, zwischen den Studienarmen um 15 Prozentpunkte. Hierdurch ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen der Studie nicht mehr gewährleistet.</p> <p>Mögliche Selektionseffekte bezüglich des Vergleichsarms der Extensionsstudie zeigen sich auch in den durch den pharmazeutischen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Patientencharakteristika zu den Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie übergangen oder nicht übergangen. So wurde beispielsweise aus dem Hydroxyurea-Arm der PROUD-PV-Studie ein relevant höherer Anteil an Patienten, die zum Screeningzeitpunkt der PROUD-PV-Studie eine parallel vorhandene Hypertension aufwiesen (56,6 % vs. 34,3 %), Phlebotomien erhielten (42,1 % vs. 22,9 %) oder einen höheren medianen Hämatokritwert zeigten (49,9 % vs. 46 %), in die Extensionsstudie eingeschlossen.</p> <p>Weitere Selektionseffekte sind durch die vorgegebenen Einschlusskriterien der CONTINUATION-PV-Studie möglich. So konnten in die Studie nur Patienten eingeschlossen werden, die einen Nutzen durch die Behandlung mit Ropoginterferon alfa-2b durch die Normalisierung bzw. Reduktion von relevanten Blutwerten (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), eine Normalisierung der Milzgröße oder einen anderen klaren medizinischen Vorteil beispielsweise durch die Normalisierung Krankheits-assoziiertes mikrovaskulärer Symptome oder eine relevante Reduktion der JAK-2 Allellast zeigten.</p> <p>Hinzu kommt, dass in der CONTINUATION-PV Studie nicht die gleichen Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm bestehen. So sind für den Vergleichsarm (Hydroxyurea/Therapie nach Maßgabe des Arztes) beispielsweise keinerlei Vorgaben bezüglich möglicher Dosisanpassungen vorgeschrieben. Weiterhin war für Patienten des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Interventionsarms, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt alle zwei Wochen verabreicht wurde, gleichzeitig auch eine Blutentnahme vorgesehen. Dagegen mussten die Patienten im Vergleichsarm und Patienten, die Ropeginterferon alfa-2b mittels des Fertigpens zu Hause anwendeten, nur alle drei Monate zur Visite erscheinen. Da bei der Blutuntersuchung auch der Hämatokritwert untersucht wurde, konnten die Ärzte entsprechend bei Patienten, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt verabreicht wurde, eher auf notwendige Dosisanpassungen reagieren.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel der CONTINATION-PV-Studie eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich ist, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte hämatologisches Ansprechen und Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Endpunkt Phlebotomien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b für den Zeitraum der Erhaltungsphase gegenüber Hydroxyurea. Dieser Unterschied wird nicht als hinreichend gewertet, um insgesamt einen Nachteil für die Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROUD-PV nicht erhoben.</p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs. Diese Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt und führen deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens.</p> <p>Zusammenfassend ist für nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Einzelfällen kann die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b eine relevante Therapieoption darstellen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, S. 8, S. 15, S. 21 und S. 27	<p>Anmerkung: Überprüfung der Einschätzung des IQWiG zur Bewertbarkeit der Verlängerungsstudie CONTINUATION-PV und der Vollständigkeit des Nutzendossiers zu Ropeginterferon alfa-2b</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die Evidenz der Studie CONTINUATION-PV, die als Verlängerungsstudie der RCT PROUD-PV vergleichende Evidenz zur Behandlung der Patienten mit Polycythaemia vera (PV) über bis zu 36 Monate generiert hat, als „nicht interpretierbar“ und daher für die Nutzenbewertung „nicht relevant“ eingeschätzt (11).</p> <p>Diese Studie (CONTINUATION-PV) bietet jedoch die Basis für die Bewertung von Langzeitdaten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Ropeginterferon alfa-2b und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in der hierfür relevanten Teilpopulation der Patienten ohne Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyurea (HU). Diese Evidenz ist angesichts des langsamen Verlaufs der PV und der bisher limitierten Evidenz zur Therapie der PV äußerst wertvoll, weshalb auch der G-BA in seiner Beratung zu Ropeginterferon alfa-2b betont hat, dass spezielles Interesse an diesen Langzeitdaten besteht und deren Einbezug in die Nutzenbewertung wünschenswert ist (12).</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits zuvor im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme ausgeführt, ist eine Bewertung der 3-Jahres-Evidenz von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber HU insbesondere auch von daher zu priorisieren, als sich aus den bereits bekannten Daten aus ca. 30 Jahren des therapeutischen Einsatzes von Interferonen – und hier in der PV speziell dem bekannten Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofil von HU bei Langzeitanwendung – ergibt, dass sich die patientenrelevanten Vorteile mit steigender Behandlungsdauer verstärkt manifestieren. Somit besteht die Erwartung, dass es hier zu sehr deutlichen patientenrelevanten Effekten kommen wird, die nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten noch nicht zu erwarten sind. Diesbezüglich sei auch nochmals auf den allgemeinen Teil dieser Stellungnahme verwiesen.</p> <p>Im Folgenden wird detailliert beschrieben, wie sich die Patientencharakteristika und Outcomes in den relevanten Studien-Teilpopulationen der Studie PROUD-PV konkret darstellen (Patienten, die in der Studie CONTINUATION-PV weiterbehandelt werden und Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist). Diese Detaillierergebnisse tragen zur Einschätzung der Bewertbarkeit der Studie CONTINUATION-PV positiv bei und sollten nicht ignoriert werden.</p> <p>Es ist AOP bekannt, dass die Studie CONTINUATION-PV methodische Schwächen aufweist, die sich aus der Historie des</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienprogramms zur Zulassung von Ropeginterferon alfa-2b ergeben haben. Jedoch ist AOP davon überzeugt, dass die durch diese methodischen Schwächen potentiell bedingten Unsicherheiten (Verzerrungspotential) bei der Bewertung der Evidenz aus CONTINUATION-PV geringer sind, als die Wertigkeit der gezeigten Behandlungseffekte und somit rechtfertigen, diese Evidenz in die Nutzenbewertung vollständig einzubeziehen.</p> <p>Im Folgenden sei zunächst noch einmal kurz dargestellt, welche Besonderheiten beim Übergang von der RCT PROUD-PV zu ihrer Verlängerungsphase CONTINUATION-PV bestehen. Anschließend wird anhand von Patientencharakteristika und den Behandlungseffekten von Ropeginterferon alfa-2b versus HU dargestellt, dass in Hinblick auf diese bewertungsrelevanten Effekte die vorliegende Verzerrung als gering eingeschätzt werden kann und trotz der methodischen Angreifbarkeit die Integrität der RCT PROUD-PV und ihrer Verlängerungsstudie CONTINUATION-PV nicht gefährdet ist.</p> <p>Insgesamt haben 217 Patienten die PROUD-PV Studie abgeschlossen; davon wurden 171 in die CONTINUATION-PV Studie eingeschlossen und darin weiterbehandelt. Die Rate jener Patienten die von PROUD-PV in die CONTINUATION-PV übergeführt wurden, waren unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (89.6% [95/106] im Ropeginterferon alfa-2b</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienarm und 68.5% [76/111] im HU Studienarm). Die Gründe warum manche Patienten nicht an der Folgestudie teilnehmen wollten, sind nicht im Detail bekannt. Jedoch kann mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es für Patienten des HU/BAT Behandlungsarmes weniger attraktiv war, in diesem Behandlungsschema fortzufahren und nicht den Zugang zu einer neuartigen, gut verträglichen Therapie zu bekommen (die Studie PROUD-PV war eine offene RCT und daher war die Behandlung den Patienten bekannt). Dies mag erklären, warum sich weniger Patienten des HU-Studienarms aus der PROUD-PV Studie entschlossen haben, weiter an der CONTINUATION-PV Studie teilzunehmen.</p> <p>AOP hat detaillierte Analysen für die Charakterisierung der PROUD-PV Studienpopulation, der CONTINUATION-PV Studienpopulation sowie der Patientenpopulation, die nicht von der PROUD-PV in die CONTINUATION-PV überführt wurden, durchgeführt. Dadurch kann gezeigt werden, dass keine systematische Verzerrung, im Sinne eines Selektionsbias vorliegt ((13), Abschnitt 11.2.3).</p> <p>Bezüglich Demographie und Patientencharakteristika bei Baseline der PROUD-PV Studie zeigt sich einerseits eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Patienten, die die PROUD-PV Studie abgeschlossen haben und denen, die die PROUD-PV vorzeitig beendet haben. Andererseits zeigen sich auch zwischen</p>	

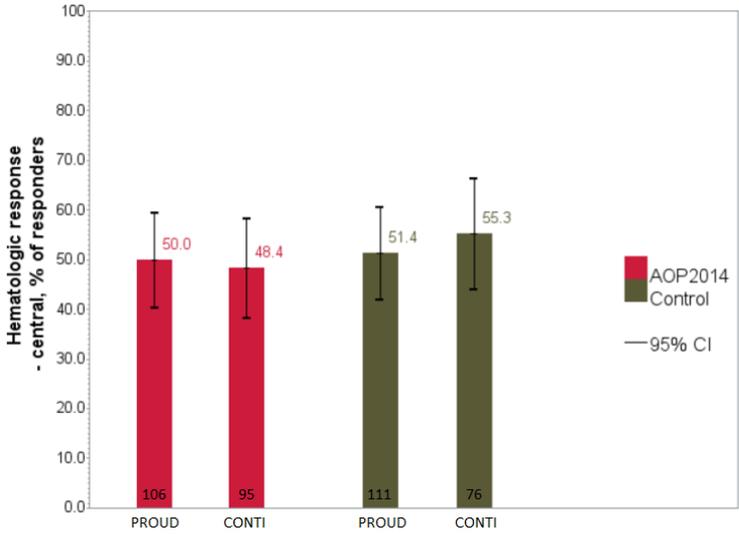
Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Patienten, die in die CONTINUATION-PV überführt wurden und denen, die nicht überführt wurden keine deutlichen oder systematischen Unterschiede, insbesondere bei Berücksichtigung der Unsicherheit der Charakteristika angesichts der kleinen Fallzahlen der Gruppe der Patienten, die nicht in die CONTINUATION-PV überführt wurden (hier zu beachten, dass nur 11 der in Betracht kommenden Patienten des Ropeginterferon alfa-2b-Behandlungsarmes nicht in die CONTINUATION-PV überführt werden konnten). Diese Gegenüberstellung der Charakteristika bei Baseline (d.h. zur Screening-Visite der PROUD-PV Studie) ist aus Tabelle 1 in (14) ersichtlich.</p> <p>Die vollständige hämatologische Ansprechrate (ohne Phlebotomie in den jeweils vergangenen drei Monaten) als dem wesentlichen und patientenrelevanten Endpunkt der PV-Therapie, war am Ende der PROUD-PV Studie zwischen Patienten, die in der CONTINUATION-PV fortgeführt wurden und Patienten, die nicht an der CONTINUATION-PV Studie teilgenommen haben, wiederum unter Beachtung der gerade im Ropeginterferon alfa-2b-Arm sehr geringen Fallzahl der nicht fortgeführten Patienten, weitgehend vergleichbar (weit überlappende 95% Konfidenzintervalle, siehe auch nachstehende Abbildung 1).</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Abbildung 1: Vergleich hämatologischer Ansprechraten von Patienten, die PROUD-PV abgeschlossen haben („PROUD“) und Patienten, die in CONTINUATION-PV fortgeführt wurden („CONTI“) – nach 12 Monaten Behandlung, d.h. am Ende von PROUD-PV



Quelle: Abbildung 1 in (14)

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Des Weiteren war die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (vgl. Tabelle 2 in (14)) und Nebenwirkungen (d.h. unerwünschte Ereignisse, die vom Studienarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurden) (Tabelle 3 in (14)) vergleichbar zwischen den Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie überführt wurden und jenen, die nicht überführt wurden.</p> <p>In der Zusammenschau zeigen die Resultate der hier diskutierten Analysen, dass trotz der unterschiedlichen Raten der Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie überführt wurden, keine wesentliche Verzerrung im Sinne eines Selektionsbias stattgefunden hat. Es gibt hinsichtlich der Patientencharakteristika keine substanziellen Unterschiede einerseits innerhalb der PROUD-PV Studienkohorte zwischen Patienten, die die PROUD-PV beendeten und jenen, die sie nicht beendete. Andererseits zeigten sich auch keine substanziellen Unterschiede zwischen den Teilpopulationen der Patienten, die die PROUD-PV beendeten und entweder in die CONTINUATION-PV überführt wurden bzw. nicht überführt werden konnten. Zwischen den beiden Letzteren zeigten sich zusätzlich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des hauptsächlich</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanten Wirksamkeitskriteriums „vollständiges hämatologisches Ansprechen (ohne Phlebotomie in den jeweils vergangenen drei Monaten)“ sowie hinsichtlich der Verträglichkeitskriterien „unerwünschte Ereignisse“ und „Nebenwirkungen“ am Ende von PROUD-PV. Dadurch ist auch gezeigt, dass es bezüglich der Behandlungseffekte zum Zeitpunkt der Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung in der CONTINUATION-PV, also dem Zeitpunkt, zu dem eine mögliche Selektion hätte greifen können, keine bedeutsamen Unterschiede gab (hierbei liegt der Fokus der Aussage auf den Vergleichen zwischen den Patienten, die in CONTINUATION-PV weiterbehandelt wurden und jenen, die dafür nicht zur Verfügung standen jeweils innerhalb des HU- bzw. innerhalb des Ropeginterferon alfa-2b-Arms, siehe Abbildung 1 in (14)).</p> <p>Abschließend sei noch einmal betont, dass die Langzeitbeobachtung der vollständigen hämatologischen Ansprechrate während der CONTINUATION-PV Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b von großer Bedeutung ist, da erstens die PV eine chronische Erkrankung darstellt, die eine dauerhaft wirksame Therapie benötigt und sich zweitens die Kinetik des hämatologischen Ansprechens zwischen Ropeginterferon alfa-2b und HU insofern unterscheiden, dass die Rate des vollständigen hämatologischen Ansprechens im ersten Behandlungsjahr unter Ropeginterferon alfa-2b langsamer ansteigt, als unter HU. Dieser Anstieg</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>persistiert, so dass ein signifikant höheres vollständiges hämatologisches Ansprechen unter Ropeginterferon alfa-2b, das einen beträchtlichen Zusatznutzen versus HU darstellt, erst ab dem zweiten Behandlungsjahr evident wird. Auch die EMA hat festgestellt, dass die Ergebnisse der CONTINUATION-PV die einzige Möglichkeit darstellen, eine validere Charakterisierung von Ropeginterferon alfa-2b bei adäquater Dosierung über 12 Monate Behandlung hinaus zu gewährleisten (1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>AOP bittet den G-BA darum, die in der Indikation und für das zu bewertende Arzneimittel primär relevante Evidenz der Verlängerungsstudie CONTINUATION-PV (d.h. eine Behandlungsdauer von 36 Monaten statt nur 12 Monaten) in seine Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Für diese Evidenz wurden auch sämtliche nutzenbewertungsrelevanten Subgruppenanalysen im Dossier dargestellt. Somit sollte anerkannt werden, dass für Ropeginterferon alfa-2b - auf Basis der in der Indikation und für das Arzneimittel plausibel zu fordernden Langzeitdaten und in Übereinstimmung mit dem vom G-BA ausdrücklich betonten Interesses an Langzeitdaten - ein vollständiges Nutzendossier vorgelegt wurde.</p>	<p>Bei der Studie CONTINUATION-PV handelt es sich um eine offene Phase IIIb-Extensionsstudie, welche die Langzeitwirksamkeit und – sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b in Patienten mit Polycythaemia vera, die vorher an der PROUD-PV Studie teilgenommen haben, untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Studie einen Datenschnitt nach 24 Monaten vor. Somit umfassen die vorgelegten Auswertungen einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Vor dem Hintergrund des chronischen und langsamen Verlaufs der Polycythaemia vera, sieht der G-BA Langzeitdaten als sehr relevant an. Jedoch können die Ergebnisse der Studie CONTINUATION-PV aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden:</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. Durch den verzögerten Übergang der Patienten des Vergleichsarms standen im ersten Jahr der CONTINUATION-PV Studie weniger als 40 % der mit Hydroxyurea-behandelten Patienten unter Beobachtung. Hinzu kommt, dass nur 171 der 254 Patienten (ca. 67 %) aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Davon wechselten 95 Patienten aus dem Ropeginterferon-alfa-2b-Arm (ca. 75 %) und 76 Patienten aus dem HU-Arm (60 %). Somit unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten, zwischen den Studienarmen um 15 Prozentpunkte. Hierdurch ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen der Studie nicht mehr gewährleistet.</p> <p>Mögliche Selektionseffekte bezüglich des Vergleichsarms der Extensionsstudie zeigen sich auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Patientencharakteristika zu den Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie übergangen oder nicht übergangen. So</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurde beispielsweise aus dem Hydroxyurea-Arm der PROUD-PV-Studie ein relevant höherer Anteil an Patienten, die zum Screeningzeitpunkt der PROUD-PV-Studie eine parallel vorhandene Hypertension aufwiesen (56,6 % vs. 34,3 %), Phlebotomien erhielten (42,1 % vs. 22,9 %) oder einen höheren medianen Hämatokritwert zeigten (49,9 % vs. 46 %), in die Extensionsstudie eingeschlossen.</p> <p>Weitere Selektionseffekte sind durch die vorgegebenen Einschlusskriterien der CONTINUATION-PV-Studie möglich. So konnten in die Studie nur Patienten eingeschlossen werden, die einen Nutzen durch die Behandlung mit Roppeginterferon alfa-2b durch die Normalisierung bzw. Reduktion von relevanten Blutwerten (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), eine Normalisierung der Milzgröße oder einen anderen klaren medizinischen Vorteil beispielsweise durch die Normalisierung Krankheits-assoziiertes mikrovaskulärer Symptome oder eine relevante Reduktion der JAK-2 Allellast zeigten.</p> <p>Hinzu kommt, dass in der CONTINUATION-PV Studie nicht die gleichen Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm bestehen. So sind für den Vergleichsarm (Hydroxyurea/Therapie nach Maßgabe des Arztes) beispielsweise keinerlei Vorgaben bezüglich möglicher Dosisanpassungen vorgeschrieben. Weiterhin war für Patienten des</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Interventionsarms, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt alle zwei Wochen verabreicht wurde, gleichzeitig auch eine Blutentnahme vorgesehen. Dagegen mussten die Patienten im Vergleichsarm und Patienten, die Ropeginterferon alfa-2b mittels des Fertigpens zu Hause anwendeten, nur alle drei Monate zur Visite erscheinen. Da bei der Blutuntersuchung auch der Hämatokritwert untersucht wurde, konnten die Ärzte entsprechend bei Patienten, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt verabreicht wurde, eher auf notwendige Dosisanpassungen reagieren.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel der CONTINATION-PV-Studie eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich ist, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.</p>
S. 14, S. 15, S.16, S. 23 und S. 24	Anmerkung: Patientenrelevanz der Morbiditäts-Endpunkte „hämatologisches Ansprechen“ bzw. „vollständiges hämatologisches Ansprechen“, „Maintenance Rate des vollständigen hämatologischen Ansprechens“, sowie des „vollständigen hämatologischen Ansprechens zuzüglich krankheitsbedingter Anzeichen/Symptome“	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt „hämatologisches Ansprechen“ als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Dieser Endpunkt wird im Englischen als „complete haematological response“ (CHR) bezeichnet und ist international gebräuchlich und so definiert, wie in den Studien PROUD-PV und CONTINUATION-PV. Die Begriffe „hämatologisches Ansprechen“, „vollständiges hämatologisches Ansprechen“ und „vollständiges hämatologisches Ansprechen ohne Milz-Normalisierung“ sind im Nutzendossier und im Folgenden als vollständig synonym zu verstehen und sind identisch definiert.</p> <p>Es wird vom IQWiG zwar zutreffend die Definition („Operationalisierung“) des Endpunkts „vollständiges hämatologisches Ansprechen“ wiedergegeben (Hämatokrit < 45 % bei Phlebotomie-Freiheit in den letzten drei Monaten) UND Thrombozytenzahl < 400 x 10⁹/l UND Leukozytenzahl < 10 x 10⁹/l). In seiner unmittelbar anschließend ausgeführten Begründung gegen die Patientenrelevanz (S.23) führt das IQWiG jedoch aus, dass es sich bei dem Endpunkt lediglich um Laborwerte handelt, die nicht per se patientenrelevant sind. Dabei wird das entscheidende Kriterium, dass die Response im Hämatokrit (< 45 %) erreicht worden sein muss, ohne, dass im Intervall von 3 Monaten vor dem Zeitpunkt der Beurteilung des hämatologischen Ansprechens eine Phlebotomie durchgeführt wurde, nicht mehr erwähnt. (11)</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diesen wesentlichen Aspekt der Definition, nämlich das Unterschreiten des für Folgekomplikationen wesentlichen und international anerkannten Schwellenwertes des Hämatokrit (< 45 %), ohne dass eine „mit Einbußen der Lebensqualität und einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingten Nebenwirkungen“ (so die Einschätzung des G-BA (12)) verbundene Phlebotomie erforderlich war, hat der G-BA in seiner Niederschrift zur Beratung jedoch hervorgehoben und festgestellt, dass somit der Endpunkt „vollständiges hämatologisches Ansprechen ohne Milz-Normalisierung“ patientenrelevant ist (12).</p> <p>Die Einschätzung von AOP im Dossier, dass dieser Endpunkt Patientenrelevanz besitzt, bezieht sich auch ausdrücklich auf diese Festlegung des G-BA, jedoch wird vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung diese Begründung nicht erwähnt (11). Wie das IQWiG zu dieser Einschätzung gelangt ist und weshalb es den Hinweis auf die Festlegung des G-BA nicht einbezogen hat, erschließt sich AOP nicht.</p> <p>In unmittelbarer Konsequenz der Patientenrelevanz des vollständigen hämatologischen Ansprechens sind auch die Endpunkte „Maintenance Rate des vollständigen hämatologischen Ansprechens“ sowie „vollständiges hämatologisches Ansprechen zuzüglich krankheitsbedingter Anzeichen/Symptome“ als patientenrelevante Morbiditätspunkte anzuerkennen.</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies ergibt sich für die „Maintenance Rate des vollständigen hämatologischen Ansprechens“ unmittelbar aus der Patientenrelevanz des „vollständigen hämatologischen Ansprechens“, da ein verlängertes (über mindestens zwei aufeinanderfolgende Besuche bestehendes) vollständiges hämatologisches Ansprechen natürlich ebenfalls für Patienten von Bedeutung ist und dies sogar noch in deutlich gesteigertem Ausmaß, als wenn es zunächst punktuell bei einem Studien-Besuch erreicht wurde.</p> <p>Für den Endpunkt „vollständiges hämatologisches Ansprechen zuzüglich krankheitsbedingter Anzeichen/Symptome“ ist festzuhalten, dass ein Patient hinsichtlich dieses Endpunktes als „Ansprecher“ gezählt wird, wenn er das vollständige hämatologische Ansprechen erfüllt hat sowie zusätzlich alle drei folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilung oder Besserung für mind. ein krankheitsbezogenes Anzeichen • Heilung oder Besserung für mind. ein krankheitsbezogenes Symptom • Kein neu aufgetretenes krankheitsbezogenes Anzeichen bzw. Symptom, welches bei Baseline nicht vorlag. <p>Das IQWiG stellt dahingehend fest, dass krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome patientenrelevant sind, jedoch in der in den</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien vorliegenden Operationalisierung nicht herangezogen werden können (11). Er begründet dies damit (s. S. 24), dass einerseits Verbesserungen bestehender Symptome nicht erfasst worden wären (auch hier, obwohl zunächst die Operationalisierung wie zuvor aufgelistet wiederholt wird und darin ja ausdrücklich „Heilung oder Besserung“ genannt wird) und die Beurteilung durch die Prüfärzte erfolgt sei. Dies ist dahingehend zu korrigieren, dass aus der obigen Aufzählung der Kriterien eindeutig hervorgeht, dass sehr wohl auch Verbesserungen berücksichtigt wurden. In dieser Operationalisierung ist der Endpunkt im Dossier durchgehend dargestellt und diese Operationalisierung ist auch sehr detailliert in den Statistischen Analyseplänen ausgeführt, erstmalig in Version 1.0 der CONTINUATION-PV vom 20.06.2017 (15).</p> <p>Die Einschätzung der krankheitsbezogenen Anzeichen und Symptome bezieht sehr spezifische medizinische Termini ein, die mikrovaskuläre Störungen, Thrombose- und Blutungskomplikationen sowie Kopfschmerz und Pruritus umfassen (dahingehend werden also Symptome erfasst, deren angebliches Fehlen vom IQWiG hervorgehoben wird (S.15, (11)). Insgesamt sind 41 MedDRA-Preferred Terms (PT) zu beurteilen, die Zusammenstellung dieser PT folgt einem Review-Artikel zur Pathophysiologie der PV (16).</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Tatsache, dass diese dezidierte Einschätzung schlussendlich vom Prüfarzt und nicht primär vom Patienten erfolgte, ist im Sinne einer zu fordernden medizinischen Plausibilität notwendig. Von der Erhebung und Dokumentation her ist dieses Vorgehen auch vollkommen identisch mit der Erhebung von unerwünschten Ereignissen in klinischen Studien. Auch diesbezüglich entsteht die Registrierung eines Ereignisses im Arzt-Patientengespräch (der Patient ist also sehr wohl beteiligt, in dem er bestimmte Veränderungen berichtet) und die fachgerechte Dokumentation erfolgt letztlich durch den Prüfarzt in der Studie. Dem Argument des IQWiG konsequent folgend, wären im Umkehrschluss unerwünschte Ereignisse in der Nutzenbewertung generell nicht als patientenrelevant anzusehen. Es ist jedoch das Gegenteil der Fall, denn unerwünschte Ereignisse werden regelhaft in der Nutzenbewertung als patientenrelevant einbezogen.</p> <p>Demzufolge sollte auch die zusätzliche Beurteilung der patientenrelevanten krankheitsbedingten Anzeichen bzw. Symptome in Ergänzung zu dem ebenfalls patientenrelevanten hämatologischen Ansprechen – hier als Zusammenfassung zu einem kombinierten Responder-Kriterium (Response kann nur vorliegen, wenn beide patientenrelevante Komponenten positiv sind) - ebenfalls als patientenrelevant Anerkennung finden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Korrektur der bisherigen Einschätzung des IQWiG entsprechend des Beratungsergebnisses des GBA und daraus resultierend Anerkennung der Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vollständiges hämatologisches Ansprechen • Maintenance Rate des vollständigen hämatologischen Ansprechens • vollständiges hämatologisches Ansprechen zuzüglich krankheitsbedingter Anzeichen/Symptome <p>als patientenrelevant und entsprechende Bewertung der Ergebnisse dieser Endpunkte in der Nutzenbewertung.</p>	<p>Der Endpunkt hämatologisches Ansprechen ist definiert als ein Hämatokritwert < 45% in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten sowie einer Thrombozytenzahl < 400 × 10⁹/L und einer Leukozytenzahl < 10 × 10⁹/L. Dieser Endpunkt wurde post-hoc durch den pharmazeutischen Unternehmer als primärer Endpunkt definiert. Prä-spezifiziert war in der PROUD-PV-Studie das hämatologische Ansprechen analog der oben beschriebenen Definition und als zusätzliches Kriterium eine Normalisierung der Milzgröße. Als Grund für die Änderung geht aus dem Bewertungsbericht der EMA hervor⁴, dass eine signifikante Splenomegalie nur bei einem geringen Anteil der Patienten zur Baseline vorhanden war und nur geringe Fluktuationen in der Milzgröße in der Studie festgestellt wurden.</p> <p>Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert, da eine Senkung des Hämatokrit -Wertes auf unter 45 % als wichtiger Schwellenwert erachtet wird, an dem die Frequenz der Phlebotomien anzupassen ist. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen</p>

⁴ Besremi: EPAR- Public Assessment Report – 8. Mai 2019

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einher. Die Kontrolle des Hämatokrit-Werts und eine dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt Hämatologisches Ansprechen wird in der vorliegenden Operationalisierung „Hämatokritwert < 45% in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten“ daher als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Es zeigt sich für den post-hoc definierten Endpunkt ohne Berücksichtigung der Milzgröße kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Relatives Risiko = 0,82 [0,64; 1,05]). Somit ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen nicht belegt.</p>
S. 24/25 und S. 28/29	<p>Anmerkung: Anerkennung der JAK2 Allel-Last als valider Surrogatendpunkt für Morbidität und zur Verringerung unerwünschter Ereignisse</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt JAK2 Allel-Last als nicht patientenrelevant eingeschätzt, da es sich um einen Laborparameter handelt (11). Ausführliche Argumente aus der wissenschaftlichen Literatur zur besonderen diagnostischen und prognostischen Bedeutung der JAK2 Allel-Last, die belegen, dass es sich um einen validen Surrogatendpunkt handelt, hat das</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG nicht als ausreichend anerkannt. Der G-BA hat in seiner Beratung die JAK2 Allel-Last als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt (12).</p> <p>Mutiertes JAK2 ist die Ursache der Erkrankung. Außer der bereits zitierten wissenschaftlichen Literatur (17) gibt es eine Reihe von weiteren Publikationen mit ergänzenden Aussagen zu JAK2 Allel-Last als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse und der Progression zur Myelofibrose. Außerdem wird noch einmal hervorgehoben, welche bisher nie erreichten Ergebnisse zur Senkung der JAK2 Allel-Last bei Behandlung mit Ropeninterferon alfa-2b über 36 Monate im Vergleich zu HU gezeigt werden können, einschließlich des vollständigen molekularen Ansprechens (d.h. JAK2 Allel-Last < 1 %). Diese drei Aspekte werden nachfolgend ausgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • JAK2 Allel-Last in PV: ein Risikofaktor für thromboembolische Ereignissen und Progression zur Myelofibrose <p>Es ist - basierend auf publizierten Daten aus prospektiven klinischen Studien- davon auszugehen, dass in der PV die JAK2 Allel-Last als valider Surrogatendpunkt für die Symptomatik, Gefäßkomplikationen, sowie die Spätkomplikationen des Übergangs zu einer Myelofibrose oder akuten Leukämie</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>herangezogen werden kann. Dies wird unter anderem in einer Studie an 338 Patienten mit PV bestätigt, in der sich die JAK2 Allel-Last in einer multivariaten Überlebenszeit-Analyse als der einzige statistisch signifikante Faktor für die „Myelofibrose-freie Zeit“ herausstellte (sowohl bei Betrachtung eines Schwellenwertes von 50 % für die JAK2 Allel-Last, als auch bei Verwendung der JAK2 Allel-Last als kontinuierliche Variable (7).</p> <p>Weitere Studien unterstützen den Zusammenhang zwischen JAK2 Allel-Last und Thromboserisiko bzw. Progression zur Myelofibrose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vannucchi et al. zeigten in einer prospektiven Studie an 173 PV-Patienten, dass Patienten mit JAK2 Allel-Last von > 75 % ein signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse hatten verglichen mit Patienten mit JAK2 Allel-Last von <25% (RR 3.56, 95% CI 1.47-7.1; p=0.004). Faktoren, die mit thromboembolischen Ereignissen assoziiert waren, waren in dieser Studie das Alter (p=0.027), frühere Thrombose (p=0.041), Leukozytose (p=0.047) und mutierte Allel-Last (p=0.014). In einer multivariaten Analyse war lediglich die JAK2 Allel-Last statistisch signifikant mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (8). 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Carobbio et al. zeigten retrospektiv in einer Gruppe von 1282 ET und PV-Patienten, dass die JAK2-Allellast, unabhängig von der Erkrankung, das relative Risiko eines thromboembolischen Ereignisses erhöht. In einer multivariaten Analyse stellte sicher heraus, dass die JAK2-Allel-Last 5 Jahre nach Diagnosestellung der einzige unabhängige Risikofaktor für zukünftige Thrombosen war. Das relative Risiko eines thromboembolischen Ereignisses war 5 Jahre nach Diagnosestellung sowohl bei Patienten mit JAK2 Allel-Last $\geq 50\%$ erhöht (HR 2.89, 95% CI 1.47-5.61 $p=0.002$), als auch bei Patienten mit JAK2 Allel-Last von 26 % - 50 % (HR: 1.74, 95%CI 1.00-3.50, $p=0.01$) (6). • Alvarez-Larran et al. berichten eine signifikant höhere Thromboseinzidenz bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (n=163 PV-Patienten und 184 Patienten mit essentieller Thrombozytämie) mit persistent hoher ($\geq 50\%$) JAK2 Allel-Last als bei Patienten mit JAK2 Allel-Last $< 50\%$ (3.6 versus 1.7 thromboembolischen Ereignisse pro 100 Patientenjahre, $p = 0.005$). Ebenso war die Inzidenz einer Myelofibrose bei Patienten mit JAK2-Allel-Last $\geq 50\%$ statistisch signifikant höher als bei Patienten mit JAK2 	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allel-Last < 50 % (2.8 versus 0.1 Myelofibrose-Fälle pro 100 Patientenjahre, $p < 0.001$) (5).</p> <p>A.</p> <p>Eine prospektive, randomisierte, aktiv kontrollierte Evaluierung harter klinischer Endpunkte wie thromboembolische Ereignisse, Progression, und Überleben ist zwar wünschenswert, jedoch in einer seltenen und langsam fortschreitenden Erkrankung, wie PV, praktisch nicht durchführbar. Im Gegensatz dazu ist die Quantifizierung und das kontinuierliche Monitoring von JAK2 ein machbarer Ansatz mit Aussagekraft für die Risikoevaluierung und das Therapieansprechen von PV-Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der JAK2 Allel-Last unter Ropeginterferon alfa-2b <p>Entsprechend der oben beschriebenen publizierten Daten sollte eine dauerhafte Senkung der JAK2 Allel-Last auf <50% mit einer Risikoreduktion von thromboembolischen Ereignisse sowie Risikoreduktion von Progression zu Myelofibrose einhergehen.</p> <p>Daten aus der CONTINUATION-PV Studie zeigen, dass die durch Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b eine wesentlich deutlichere und anhaltende Senkung der JAK2 Allel-Last induziert wird als unter Behandlung mit HU. Dies wird aus den Angaben im Dossier ab Behandlungsmonat 24 bereits gezeigt, indem sowohl</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

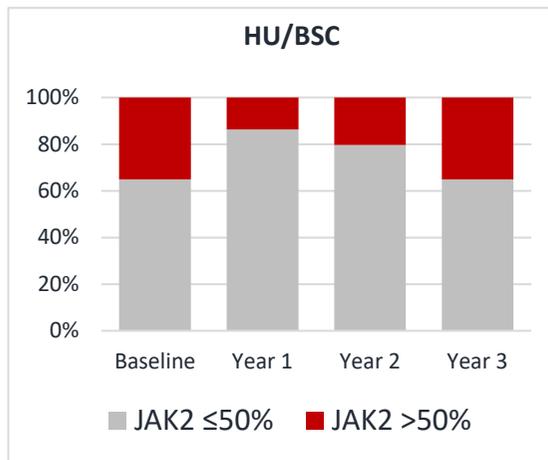
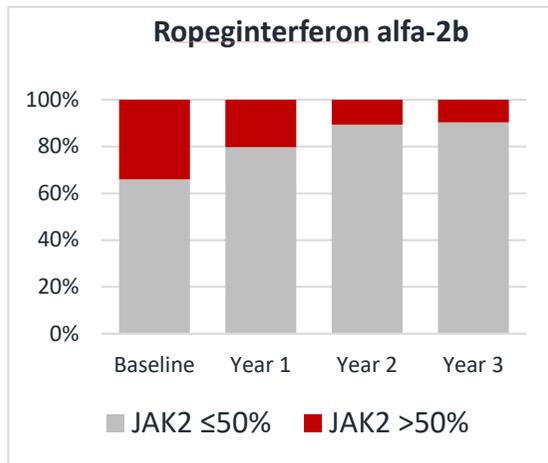
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Senkung der JAK2 Allel-Last als kontinuierliche Größe unter Ropeginterferon alfa-2b statistisch signifikant stärker ist, als unter HU; analog ist auch die Ansprechrate bezüglich der Senkung der JAK2 Allel-Last ab Monat 24 unter Ropeginterferon alfa-2b statistisch signifikant höher als unter HU (17).</p> <p>Insbesondere zeigt sich eine deutliche Umverteilung der Patienten mit Baselinewerten von > 50% JAK2 Allel-Last (d.h. Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse und Progression zu Myelofibrose) zu Werten ≤ 50 % JAK2 Allel-Last bei Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b, nicht jedoch unter Behandlung mit HU. Konkret ergaben sich folgende Werte:</p> <p>Zu Beginn der Studie war der Anteil an Patienten mit einer JAK2 Allel-Last von >50 % im Ropeginterferon alfa-2b-Behandlungsarm und HU-Behandlungsarm weitgehend vergleichbar: 34.0 % (n=32/94) der Patienten im Ropeginterferon alfa-2b-Arm und 35.1 % (n=26/74) der Patienten im HU-Arm hatten eine JAK2 Allel-Last von >50 %.</p> <p>Nach 3 Behandlungsjahren war die JAK2 Allel-Last im Ropeginterferon alfa-2b-Arm bei 84.4% (n=27/32) der Patienten dieses Stratums auf Werte ≤ 50 % JAK2 Allel-Last reduziert. Eine entsprechende Reduktion der JAK2 Allel-Last war nur bei 38.5% (n=10/26) der Patienten im HU-Arm zu verzeichnen.</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analog war der Anteil der Patienten mit einer JAK2 Allel-Last ≤ 50 % bei Baseline sehr gut zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Es kam auch in diesem Stratum zu einer unterschiedlichen Umverteilung. So wechselten aus dem Ropeginterferon alfa-2b-Arm lediglich 4 Patienten in das Stratum mit einer JAK2 Allel-Last von >50 % (6.5%, n=4/62), während es unter HU 10 Patienten waren (20.8%, n=10/48).</p> <p>Eine Visualisierung der Umverteilung der Patienten mit JAK2 Allel-Last $\geq 50\%$ auf $<50\%$ (und vice versa) während der 3-jährigen Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b oder HU ist der nachfolgenden Abbildung 2 vorgenommen. Während – wie bereits ausgeführt - Patienten zu Baseline eine sehr gut vergleichbare Verteilung auf die beiden Strata (≤ 50 % bzw. > 50 % JAK2 Allel-Last) aufwiesen, hatten nach 3 Behandlungsjahren unter Ropeginterferon alfa-2b nur noch 9.6% der Patienten eine Allel-Last von >50 %, während dieser Anteil bei HU-behandelten Patienten bei 35.1 % lag.</p> <p>Es wird mit Abbildung 2 gut verdeutlicht, wie der Anteil der Patienten mit einer JAK2 Allel-Last von >50 % bei Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b mit zunehmender Behandlungsdauer abnimmt. Bei Behandlung mit HU hingegen, erfolgt initial im ersten Behandlungsjahr eine Senkung des Anteils der Patienten</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit JAK2 Allel-Last >50 %, dieser Anteil steigt im weiteren Verlauf jedoch bereits wieder an und ist nach drei Behandlungsjahren wieder auf den Anteil bei Baseline angestiegen.</p> <p>Abbildung 2: Anteile der Patienten mit JAK2 Allel-Last ≤ 50 % und > 50 % über den Behandlungszeitraum von 3 Jahren</p> <p>(folgende Seite)</p>	



Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Vollständiges molekulares Ansprechen von PV-Patienten unter Ropeginterferon alfa-2b <p>Die Nachweisgrenze der JAK2 Allel-Last liegt bei aktuellen, gängigen Analysemethoden bei 1%. Daher wird die Unterschreitung des Schwellenwertes von 1% der JAK2 Allel-Last (also der Nachweisgrenze) als „vollständiges molekulares Ansprechen“ (<i>complete molecular response, CMR</i>) bezeichnet.</p> <p>In einer post hoc durchgeführten Analyse (die bei Einreichung des Nutzendossiers noch nicht vorlag), ergaben sich für dieses Kriterium zusätzlich zu den bereits nachgewiesenen Verbesserungen weitere eindruckliche Verbesserungen bezüglich der JAK2 Allel-Last unter Ropeginterferon alfa-2b: Bei Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b wurde in der CONTINUATION-PV Studie nach 36 Monaten bei 8.4 % der Patienten ein vollständiges molekulares Ansprechen beobachtet. Unter HU-Behandlung erreichte kein Patient das vollständige molekulare Ansprechen. Sechs dieser acht Patienten (d.h. 75 %) mit vollständigem molekularem Ansprechen zeigten nach 36 Monaten ebenfalls ein vollständiges hämatologisches Ansprechen (siehe Tabelle 1, (18)).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Tabelle 1: CONTINUATION-PV nach 36 Monaten: Vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR) und vollständiges Molekulares Ansprechen (JAK2 < 1 %)</p> <table border="1" data-bbox="360 711 1066 959"> <thead> <tr> <th>Response at 36 months</th> <th>Ropeginterferon alfa-2b N = 95</th> <th>HU/BSC N= 76</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JAK2V617F < 1 %</td> <td>8 (8.4 %)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>JAK2V617F < 1 % <u>und</u> CHR</td> <td>6 (6.3 %)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Preliminäre 4-Jahresdaten aus der CONTINUATION-PV Studie zeigen, dass die Rate an Patienten, mit vollständigem molekularem Ansprechen mit der Dauer der Behandlung weiter zunimmt. So hatten nach 48 Monaten 13.8% der Patienten unter Ropeginterferon alfa-2b (n=13/94) vollständig molekulares Ansprechen. Im HU-Behandlungsarm konnte weiterhin bei keinem Patienten vollständig molekulares Ansprechen beobachtet werden.</p>	Response at 36 months	Ropeginterferon alfa-2b N = 95	HU/BSC N= 76	JAK2V617F < 1 %	8 (8.4 %)	-	JAK2V617F < 1 % <u>und</u> CHR	6 (6.3 %)	-	
Response at 36 months	Ropeginterferon alfa-2b N = 95	HU/BSC N= 76									
JAK2V617F < 1 %	8 (8.4 %)	-									
JAK2V617F < 1 % <u>und</u> CHR	6 (6.3 %)	-									

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Basierend auf publizierten Daten ist das Risiko von thromboembolischen Ereignissen und Progression der PV zu Myelofibrose mit der JAK-2 Allel-Last assoziiert.• Die Senkung der JAK2 Allel-Last auf <50% (ein gebräuchlicher Schwellenwert) ist mit einer signifikanten Risikoreduktion von thromboembolischen Ereignissen und der Progression zu Myelofibrose verbunden.• Daten der CONTINUATION-PV Studie zeigen, dass Behandlung mit Ropeginterferon den Anteil an Patienten mit JAK2 Allel-Last >50% bei Baseline in einem signifikant höheren Ausmaß als HU über bisher 36 Monate auf Werte ≤ 50 % zu senken vermag.• Langzeitdaten aus der CONTINUATION-PV Studie zeigen erstmals, dass nach 36 Monaten Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b ein vollständiges molekulares Ansprechen im Sinne einer Senkung der JAK2 Allel-Last auf < 1% erreicht werden kann, was unter HU weder in dieser Studie noch jemals sonst beobachtet werden konnte.• Patienten mit vollständigem molekularem Ansprechen in Kombination mit vollständigem hämatologischem Ansprechen könnten für ein Absetzen bzw. Pausieren der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b geeignet sein.	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> AOP plant, das Absetzen bzw. Pausieren der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b in der laufenden CONTINUATION-PV Studie bei Patienten mit längerfristigem vollständigem molekularem Ansprechen und vollständigem hämatologischen Ansprechen zu untersuchen. Daten von dieser Studie werden Hinweise liefern, ob Ropeginterferon zu einer vollständigen, dauerhaften Remission in PV Patienten führen kann (d.h. einem „operational cure“). <p>Vorgeschlagene Änderung: AOP bittet den G-BA, den Endpunkt JAK2 Allel-Last als validen Surrogatendpunkt in die Bewertung einzubeziehen und damit die unter Ropeginterferon alfa-2b erstmalig gezeigten dramatischen Effekte hinsichtlich der Senkung der JAK2 Allel-Last im Sinne eines Zusatznutzens zu bewerten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S. 16	<p>Anmerkung: Das IQWiG sieht zusammenfassend Anzeichen dafür, dass es hinsichtlich der Endpunkte „vollständiges hämatologisches Ansprechen“ und „Anzahl Phlebotomien“ nicht auszuschließen sei, dass eine Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b einer Behandlung mit HU unterlegen sein könnte.</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Vermutung kann jedoch basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten zum vollständigen hämatologischen Ansprechen bzw. für die Stellungnahme nachfolgend noch einmal aufbereiteten Daten zur Anzahl der Phlebotomien vollkommen entkräftet werden.</p> <p>Wie im Dossier bereits dargestellt, ist Ropeginterferon alfa-2b einer Behandlung mit HU hinsichtlich des vollständigen hämatologischen Ansprechens nach 24 und 36 Monaten Behandlung statistisch signifikant überlegen. Darüber hinaus ist die Rate der Patienten, die dieses Kriterium an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen erfüllen, unter Ropeginterferon ebenfalls statistisch signifikant erhöht. Diese „Maintenance Rate“ entspricht nach 36 Monaten Behandlungsdauer einer Verlängerung des Anhaltens der Response von reichlich 9 Monaten versus HU (25-Perzentil der Kaplan-Meier-Schätzung, statistisch signifikant, Mediane Response-Dauer war noch nicht erreicht) (17). Beide Aspekte belegen nachdrücklich einen Zusatznutzen und keinen möglichen Nachteil von Ropeginterferon alfa-2b bei Bewertung der primär relevanten Langzeitdaten.</p> <p>Außer diesen expliziten Belegen über statistisch signifikante und klinisch relevant überlegene Behandlungseffekte unter</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ropeginterferon alfa-2b bezüglich des vollständigen hämatologischen Ansprechens, kann bei der Betrachtung der Verläufe über bis zu drei Jahre auch gezeigt werden, dass die vom IQWiG nach 12 Monaten Behandlungsdauer gesehenen Nachteile bezüglich der Häufigkeit von Phlebotomien transient sind, diese nach 24 Monaten nicht mehr bestehen und nach 36 Monaten bereits zu einen positiven Trend zu verringerter Phlebotomiehäufigkeit unter Ropeginterferon alfa-2b umgekehrt wurden.</p> <p>Die Anfangseffekte werden auf die verlängerte Titrationsphase von Ropeginterferon alfa-2b in den ersten bis zu 12 Behandlungsmonaten (d.h. der Studie PROUD-PV, die das IQWiG ausschließlich bewertet hat) zurückgeführt. Es zeigte sich bereits im Clinical Study Report der CONTINUATION-PV nach 36 Monaten (Interimsanalyse 3), dass dies im weiteren Verlauf nicht mehr der Fall war (13). Durch eine zusätzliche Darstellung, die die Phlebotomiehäufigkeit pro Behandlungsjahr separat aufführt, wird dies ebenfalls untermauert (siehe Tabelle 2).</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Tabelle 2: Rate der Patienten mit mindestens einer bzw. ohne Phlebotomie je Behandlungsjahr</p> <table border="1" data-bbox="331 627 1151 995"> <thead> <tr> <th>Behandlungsjahr</th> <th>Phlebotomie</th> <th>AOP2014</th> <th>HU/BSC</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Erstes Jahr</td> <td>≥ 1 Phlebotomie</td> <td>73 (76.8%)</td> <td>50 (65.8%)</td> <td rowspan="2">0.1107</td> </tr> <tr> <td>keine Phlebotomie</td> <td>22 (23.2%)</td> <td>26 (34.2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zweites Jahr</td> <td>≥ 1 Phlebotomie</td> <td>38 (40.0%)</td> <td>20 (26.3%)</td> <td rowspan="2">0.0587</td> </tr> <tr> <td>keine Phlebotomie</td> <td>57 (60.0%)</td> <td>56 (73.7%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Drittes Jahr</td> <td>≥ 1 Phlebotomie</td> <td>19 (21.6%)</td> <td>24 (32.9%)</td> <td rowspan="2">0.1076</td> </tr> <tr> <td>keine Phlebotomie</td> <td>69 (78.4%)</td> <td>49 (67.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (19)</p> <p>Bei der im vorliegenden Kontext zu fordernden Bewertung der – wie in dieser Stellungnahme mehrfach dargelegt – primär relevanten und im Dossier vorliegenden Langzeitdaten der CONTINUATION-PV bestehen keine Anzeichen für eine möglicher Weise vorhandene Unterlegenheit der Behandlung von Ropeginterferon alfa-2b. Es liegen bei dieser Betrachtung eine Reihe von Belegen über sehr ausgeprägte Vorteile der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b vor, die nach</p>		Behandlungsjahr	Phlebotomie	AOP2014	HU/BSC	p-Wert	Erstes Jahr	≥ 1 Phlebotomie	73 (76.8%)	50 (65.8%)	0.1107	keine Phlebotomie	22 (23.2%)	26 (34.2%)	Zweites Jahr	≥ 1 Phlebotomie	38 (40.0%)	20 (26.3%)	0.0587	keine Phlebotomie	57 (60.0%)	56 (73.7%)	Drittes Jahr	≥ 1 Phlebotomie	19 (21.6%)	24 (32.9%)	0.1076	keine Phlebotomie	69 (78.4%)	49 (67.1%)	
Behandlungsjahr	Phlebotomie	AOP2014	HU/BSC	p-Wert																											
Erstes Jahr	≥ 1 Phlebotomie	73 (76.8%)	50 (65.8%)	0.1107																											
	keine Phlebotomie	22 (23.2%)	26 (34.2%)																												
Zweites Jahr	≥ 1 Phlebotomie	38 (40.0%)	20 (26.3%)	0.0587																											
	keine Phlebotomie	57 (60.0%)	56 (73.7%)																												
Drittes Jahr	≥ 1 Phlebotomie	19 (21.6%)	24 (32.9%)	0.1076																											
	keine Phlebotomie	69 (78.4%)	49 (67.1%)																												

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unveränderter Auffassung von AOP einen Zusatznutzen begründen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der für die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b ab 24 Monaten bis zu 36 Monaten Behandlungsdauer in der Studie CONTINUATION-PV gezeigten überlegenen Behandlungseffekte im Vergleich zu HU. Diesen Vorteilen stehen keine Nachteile gegenüber, so dass sie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ropeginterferon alfa-2b begründen.</p>	<p>Aufgrund von methodischen Mängel der Extensionsstudie (z.B. Ungleiche Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen den Studienarmen, mögliche Selektionseffekte durch spezifische Einschlusskriterien, relevant unterschiedlicher Anteil an Patienten, die aus den beiden Studienarmen der PROUD-PV-Studie in die Extensionsstudie übergangen) ist eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt hämatologisches Ansprechen ist definiert als ein Hämatokritwert < 45% in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten sowie einer Thrombozytenzahl < 400 × 10⁹/L und einer Leukozytenzahl < 10 × 10⁹/L. Dieser Endpunkt wurde post-hoc durch den pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unternehmer als primärer Endpunkt definiert. Prä-spezifiziert war in der PROUD-PV-Studie das hämatologische Ansprechen analog der oben beschriebenen Definition und als zusätzliches Kriterium eine Normalisierung der Milzgröße. Als Grund für die Änderung geht aus dem Bewertungsbericht der EMA hervor⁵, dass eine signifikante Splenomegalie nur bei einem geringen Anteil der Patienten zur Baseline vorhanden war und nur geringe Fluktuationen in der Milzgröße in der Studie festgestellt wurden.</p> <p>Es zeigt sich für den post-hoc definierten Endpunkt ohne Berücksichtigung der Milzgröße kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Relatives Risiko = 0,82 [0,64; 1,05]). Somit ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen nicht belegt.</p> <p>Bezüglich der Rate der Phlebotomien, die aufgrund eines Hämatokrits von > 45 % durchgeführt wurden, zeigen sich für die gesamte Studiendauer von 12-Monaten sowie für die Titrationsphase (Woche 1-12) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Erhaltungsphase (Woche 13 - 52) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b vor (Relatives Risiko: 1,55</p>

⁵ Besremi: EPAR- Public Assessment Report – 8. Mai 2019

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[1,19; 2,02]). Somit zeigt sich für den Endpunkt Phlebotomien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b für den Zeitraum der Erhaltungsphase gegenüber Hydroxyurea. Dieser Unterschied wird nicht als hinreichend gewertet, um insgesamt einen Nachteil für die Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten.
S. 30 – 33, S. 36	<p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass die Angabe der Patientenzahl in der Zielpopulation im vorgelegten Dossier unsicher ist, was durch die Angabe eine Spanne hätte vermieden werden können.</p> <p>Es sei angemerkt, dass die (konservative) Angabe einer Maximalzahl an Patienten im Dossier der bis dato von IQWiG und G-BA gewünschten Herangehensweise entspricht. Der Argumentation des IQWiG folgend, wird im Folgenden die Minimalanzahl an Patienten in der Zielpopulation hergeleitet, um der genannten Unsicherheit zu begegnen. Die zuvor angegebene Maximalanzahl von 13.869 Patienten bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die Unsicherheit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich in erster Linie aus der ungewissen Prävalenz der seltenen Erkrankung PV. In der Literatur wird diese, wie in Modul 3 des Dokuments dargestellt, mit einer Spanne von 5 bis 30 pro 100.000 Einwohner, bezogen auf die Gesamtbevölkerung,</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angegeben (siehe u.a. Übersichtsarbeit von Moulard et al., 2014, (20)).</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation aufgrund einer niedrigeren Prävalenz um den Faktor 6 unter der im Dossier angegebenen Maximalzahl liegen könnte (d.h. $13.869/6 = 2.311$).</p> <p>Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass die medikamentöse zytoreduktive Therapie Patienten mit hohem Risiko (Alter > 60 Jahre und/oder vorangegangene thromboembolische Ereignisse) vorbehalten ist (3). Auch hierzu variieren jedoch die Angaben in der Literatur relativ stark, welcher Anteil der Patienten eine zytoreduktive Therapie erhalten sollte bzw. auch tatsächlich erhält. Im zuvor bereits erwähnten Bestreben, eine maximale Patientenzahl zu bestimmen, hatte AOP im Dossier diesbezüglich deshalb keine Reduktion der Patientenzahl vorgenommen.</p> <p>Das IQWiG zitiert diesbezüglich Werte zwischen 61 % und 80 % (11). In der Studie von Alvarez-Larran (2012) erhielten 80 % der eingeschlossenen Patienten innerhalb von 3 Jahren ab Diagnosestellung HU (21). Da eine HU-Behandlung jedoch Einschlusskriterium der Studie war ist dieser Wert für die Gesamtbevölkerung als zu hoch anzusehen. In der ebenfalls zitierten, neueren Studie von Podoltsev et al. (2018) wurde ein Anteil von 61 % für die HU-Behandlung angegeben (22). Es ist</p>	

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch zu beachten, dass alle Patienten in der Studie älter als 66 Jahre waren, und somit anhand der ELN-Kriterien für eine zytoreduktive Therapie indiziert gewesen wären. Somit zeigt diese Studie vor allem auf, dass im klinischen Alltag nicht alle Patienten, die für eine zytoreduktive Therapie indiziert wären, diese auch erhalten. Zur Ermittlung der Untergrenze der Zielpopulation wurde deshalb die Arbeit von Tefferi et al. 2013 herangezogen (23). Es handelt sich um eine große internationale, multi-Kohorten-Studie. Von 1.545 PV-Patienten erhielten 73% im Laufe Ihrer Behandlung eine zytoreduktive Therapie.</p> <p>Die Übertragbarkeit dieser internationalen Daten auf den deutschen Behandlungskontext kann aufgrund einer rezenten Publikation zur Behandlung von PV-Patienten in der klinischen Praxis in Deutschland (24) als gegeben angenommen werden, da darin gleichfalls ca. 73% der erfassten Patienten als mit Zytoreduktion behandelt beschrieben werden.</p> <p>Hieraus ergibt sich eine Minimalanzahl von 1.687 Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Angabe einer Spanne von 1.687 – 13.869 Patienten in der Zielpopulation für Ropeginterferon alfa-2b.</p>	<p>Bezüglich der nicht vorbehandelten oder mit Hydroxyurea vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit ergeben sich für die Gruppe der Patienten lt. Zulassung für Roppeginterferon alfa-2b ohne HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit eine Spanne von 1.281 - 10.526 Patienten und für die Gruppe der Patienten lt. Zulassung mit HU-Resistenz bzw. -Unverträglichkeit eine Spanne von 406 - 3.343 Patienten.</p>	<p>intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten verbunden. Zum einen sind die Angaben in den Quellen zur Prävalenz der Polycythaemia vera mit Unsicherheiten behaftet, da es an Studien zur Prävalenz der Polycythaemia vera in Deutschland mangelt und sich Studien anderer europäischer Ländern häufig auf myeloproliferative Erkrankungen allgemein und nicht spezifisch auf Polycythaemia vera beziehen. Zudem sind einige der herangezogenen Studien veraltet. In seiner Berechnung lässt der pharmazeutische Unternehmer weiterhin unberücksichtigt, dass Roppeginterferon alfa-2b nur für erwachsene Patienten zugelassen ist und bezieht die Prävalenzangaben auf die gesamte Bevölkerung Deutschland. Daher ist in diesem Rechenschritt tendenziell von einer Überschätzung auszugehen. In seiner weiteren Berechnung zieht der pharmazeutische Unternehmer den Anteilswert für alle Patienten mit Splenomegalie ab, obwohl Roppeginterferon alfa-2b nur für Patienten mit symptomatischen Splenomegalie nicht angezeigt ist. Hierdurch kommt es tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Weiterhin fehlen Angaben zu Patienten mit Kontraindikationen. Zuletzt vernachlässigt der pharmazeutische Unternehmer bei der Berechnung des Anteilswertes der Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, dass nicht</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>alle Patienten mit Polycythaemia vera eine Erstlinientherapie mit Hydroxyurea erhalten. Hieraus ergibt sich eine Überschätzung der Zielpopulation.</p> <p>Bezüglich der mit Hydroxyurea vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, werden dem Beschluss die Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Polycythaemia vera (15. Oktober 2015) zugrunde gelegt.</p> <p>Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss zu Ruxolitinib im Anwendungsgebiet Polycythaemia vera dar. So sind die dort vorgelegten Patientenzahlen zwar aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz der Polycythaemia vera sowie aufgrund der unklaren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Allerdings trifft dies auf die vorgelegten Patientenzahlen gleichermaßen zu. Zudem ist der Anteilswert der Patienten mit einer Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea im Rahmen der vorliegenden Patientenzahlen überschätzt, da der pharmazeutische Unternehmer außer Acht lässt, dass nicht alle Patienten mit</p>

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Polycythaemia vera eine Erstlinientherapie mit Hydroxyurea erhalten. Dies zeigt sich auch darin, dass die ermittelten Patientenzahlen im Verfahren zu Ruxolitinib kleiner sind, obwohl das Anwendungsgebiet von Ruxolitinib nicht auf Patienten ohne symptomatische Splenomegalie beschränkt ist und somit ein breiteres Patientenkollektiv mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea adressiert.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. EPAR Besremi. 2018.
2. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
3. 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.
4. Lengfelder E, Baerlocher G, Döhner K, Gisslinger H, Koschmieder S, Grieshammer M, et al. DGHO Onkopedia Leitlinie Polycythaemia Vera (PV) 2019 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>].
5. Alvarez-Larran A, Bellosillo B, Pereira A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, Martinez-Aviles L, et al. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol*. 2014;89(5):517-23.
6. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Dellacasa CM, et al. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2009;37(9):1016-21.
7. 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.
8. 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.
9. Zeinah G, Krichevsky S, Jaber D, Savage N, Sosner C, Hoberman G, et al. Interferon in Polycythemia Vera (PV) Yields Improved Myelofibrosis-Free and Overall Survival (Abstract 2942). 62nd ASH Annual Meeting; San Diego 2019.
10. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV. Version 1.0. 26.09.2018. 2018.
11. IQWiG. Ropeginterferon alfa-2b (Polycythaemia vera) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2019 [
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b (2017-B-139). 2017.
13. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Clinical Study Report for Longitudinal Evaluation of AOP2014 in Comparison to a Control Group (standard first line treatment) through 36 Months of Treatment. CONTINUATION-PV. Version 1.0. 28.09.2018. 2018.
14. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Preparation for AMNOG responses - demographics and baseline characteristics at screening in PROUD-PV. 2019.
15. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Statistical Analysis Plan CONTINUATION-PV, Version 1.0. 2017.
16. Michiels JJ, Berneman ZN, Schroyens W, Van Vliet HH. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding

complications in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Platelets*. 2004;15(2):67-84.

17. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V: Ropeninterferon alfa-2b (Besremi) - Modul 4A Polycythaemia vera. 2019.

18. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Additional analysis: Patients with JAK2 < 1% at month 36 CONTINUATION-PV. 2019.

19. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Additional analysis: p-values for phlebotomies. 2019.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Jentsch-Ullrich K, Eberhardt J, Zeremski V, Koehler M, Wolleschak D, Heidel FH. Characteristics and treatment of polycythemia vera patients in clinical practice: a multicenter chart review on 1476 individuals in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(9):2041-9.

5.2 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	02.01.2020
Stellungnahme zu	Ropeginterferon alfa-2b/ Besremi®
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß IQWiG Bewertung vom 16.12.2019 wurde der Endpunkt hämatologisches Ansprechen (inkl. krankheitsbezogener Anzeichen / Symptome) als nicht patientenrelevant eingeordnet und damit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Celgene ist der Ansicht, dass im vorliegenden Indikationsgebiet Polycythaemia vera (PV) der Endpunkt hämatologisches Ansprechen (inkl. krankheitsbezogener Anzeichen/ Symptome) patientenrelevant ist, da dieser Endpunkt in allen unterschiedlichen Operationalisierungen gemäß Nutzendossier des Herstellers eine Verbesserung für die verschiedenen krankheitsspezifischen Symptomen (bspw. Kopfschmerzen, Pruritus und thromboembolische Ereignisse) des Patienten erfassen kann.</p> <p>Das hämatologische Ansprechen wurde in den Studien PROUD-PV und CONTINUATION-PV in unterschiedlichen Operationalisierungen untersucht. Dabei wurde einerseits das vollständige hämatologische Ansprechen als auch das vollständige</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hämatologische Ansprechen ergänzt um weitere krankheitsbezogene Anzeichen / Symptome in Modul 4 dargestellt.</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes in den vorliegenden Studien orientiert sich an der Empfehlung der Guidelines des European Leukemia Net (ELN) für myeloproliferative Neoplasien (1, 2).</p> <p>Eine Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen ist als patientenrelevant zu bewerten, da dies für den Patienten direkt spürbar ist. Beispielsweise stellt quälender Juckreiz, der bei bis zu 70 % der PV-Patienten auftritt, eine enorme Belastung für den Patienten dar und geht mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einher (3-5). Zusätzlich ist ein Hämatokritwert von < 45 %, der mitunter beim hämatologischen Ansprechen erfüllt sein muss, mit einer signifikant besseren Prognose bezüglich kardiovaskulärer Mortalität sowie thromboembolischer Ereignisse verbunden (6). Auch dies ist als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Abschließend lässt sich festhalten, dass das Erreichen des hämatologischen Ansprechens (inkl. krankheitsbezogener Anzeichen / Symptome) auch zwei der drei Hauptziele in der PV-Therapie (Reduktion des Risikos für Thromboembolien, Kontrolle von klinischen Symptomen) gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) darstellt und somit als patientenrelevant einzustufen ist (5).</p>	<p>Der Endpunkt hämatologisches Ansprechen ist definiert als ein Hämatokritwert < 45% in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten sowie einer Thrombozytenzahl < 400 × 10⁹/L und einer Leukozytenzahl < 10 × 10⁹/L. Dieser Endpunkt wurde post-hoc durch den pharmazeutischen Unternehmer als primärer Endpunkt definiert. Prä-spezifiziert war in</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der PROUD-PV-Studie das hämatologische Ansprechen analog der oben beschriebenen Definition und als zusätzliches Kriterium eine Normalisierung der Milzgröße. Als Grund für die Änderung geht aus dem Bewertungsbericht der EMA hervor⁶, dass eine signifikante Splenomegalie nur bei einem geringen Anteil der Patienten zur Baseline vorhanden war und nur geringe Fluktuationen in der Milzgröße in der Studie festgestellt wurden.</p> <p>Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert, da eine Senkung des Hämatokrit -Wertes auf unter 45 % als wichtiger Schwellenwert erachtet wird, an dem die Frequenz der Phlebotomien anzupassen ist. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Kontrolle des Hämatokrit-Wertes und eine dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt Hämatologisches Ansprechen wird in der vorliegenden Operationalisierung „Hämatokritwert < 45% in Verbindung mit einem</p>

⁶ Besremi: EPAR- Public Assessment Report – 8. Mai 2019

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten“ daher als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Es zeigt sich für den post-hoc definierten Endpunkt ohne Berücksichtigung der Milzgröße kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Relatives Risiko = 0,82 [0,64; 1,05]). Somit ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
2. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-81.
3. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol*. 2013;88(8):665-9.
4. 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.
5. Lengfelder E, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Grieshammer M, Koschmieder S, et al. DGHO Leitlinie Polycythaemia vera 2019 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html#litIDOE1UAG>].
6. 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.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Griesshammer

Datum	03.01.2020
Stellungnahme zu	Prof. Dr. Griesshammer
Stellungnahme von	German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN)/ DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Ich darf vorausschicken, dass ich mich seit nunmehr 30 Jahren klinisch und wissenschaftlich mit der Polycythaemia vera (PV), einer der häufigsten chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN), befasse. Meine Klinik, die Universitätsklinik für „Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin“ in Minden ist eines der wenigen Zweitmeinungszentren für MPN und damit auch der PV in Deutschland. Wir betreuen ambulant aktuell ca. 1000 MPN-Patienten (ca. 350 PVs) und verfügen damit über eine sehr große Erfahrung bei diesen seltenen Erkrankungen. Wissenschaftlich bin ich in der deutschen MPN Studiengruppe, der GSG-MPN (German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms), engagiert, der zahlreiche Universitätskliniken, akademische Krankenhäuser und mehrere große hämatologische/onkologische Praxen angehören und von mir seit 2015 als Vorsitzender geleitet wird (<https://www.cto-im3.de/gsgmpn/>). Wir arbeiten praktisch sehr eng mit der MPN-Patientenselbsthilfeinitiative, dem MPN-Netzwerk e.V. (Selbsthilfeforum für Betroffene von myeloproliferativen Neoplasien, email: kontakt@mpn-netzwerk.de) und der deutschen Leukämiehilfe (DLH) zusammen.

Mit der Einführung der Alpha-Interferone (damals noch konventionelle, nicht-pegylierte Interferone) in die Therapie der MPN in den späten 80er Jahren konnte praktisch von uns bereits sehr früh festgestellt werden, dass diese körpereigenen Substanzen insbesondere bei der PV einen positiven Verlauf der Erkrankung bewirken (1). Jeder MPN Experte innerhalb der GSG-MPN hat zahlreiche PV Patienten (insbesondere jüngere PV Patienten), die über viele Jahre (z.T. Jahrzehnte) erfolgreich auf Interferon Alpha eingestellt sind. Wir hier in Minden haben große positive Erfahrungen mit weiblichen PV Patienten, die mit oder unter Interferon Alpha eine erfolgreiche Schwangerschaft hinter sich gebracht haben (2-4). Die Entwicklung von den noch mit relativ vielen Nebenwirkungen behafteten konventionellen Interferonen hin zu den pegylierten Interferonen haben wir Kliniker sowohl von Seiten der Verträglichkeit als auch der Effektivität als großen Fortschritt betrachtet.

Daher reflektieren sowohl die von uns verfassten deutschen (Onkopedia Leitlinien) als auch unsere europäischen Leitlinien (ELN Guidelines) diese klinischen Therapieerfahrungen bei der PV indem wir Hydroxyurea und pegyliertes IFN-alpha schon seit Jahrzehnten altersunabhängig in der Erstlinientherapie auf einer Ebene stehen sehen (5,6). In den letzten Jahren erkennen wir jedoch zunehmend Argumente für eine Erstlinientherapie der PV mit pegylierten IFN-alpha, insbesondere für jüngere PV Patienten, solche in frühen Erkrankungsstadien oder bei solchen mit HU bedingten Toxizitäten oder auch bei PV Patienten bei denen wir eine molekulare Remission erzielen wollen (7-9). Pegyliertes IFN-alpha hat darüber hinaus im Vergleich zu Hydroxyurea den entscheidenden Vorteil nicht leukämogen oder genotoxisch zu sein. Dies ist bei einer klonalen Erkrankung wie der PV ein durchaus valides Argument in der Therapieentscheidung, das im Übrigen auch von vielen betroffenen Patienten immer wieder in Behandlungsgesprächen als große Sorge explizit angesprochen wird (Stichwort „Entwicklung einer behandlungsbedingten Leukämie“).

Nunmehr steht uns mit der europäischen Zulassung von RopenInterferon-alfa 2b (Besremi®) seit Februar 2019 erfreulicherweise ein Interferon zur Verfügung, um die PV Patienten im Rahmen eines regulären und schnellen Zugang zu versorgen und ihnen hiermit eine verbesserte Prognose ihrer Erkrankung zu ermöglichen. Täglich hören wir von der Patientenseite, dass man sich hier bereits lange diese Zulassung gewünscht hat, nicht nur um eine regelmäßige Versorgung zu gewährleisten, sondern vor allem auch auf Grund der Tatsache, dass Interferone wie gesagt nicht kanzerogen sind und Interferone nicht nur eine symptomatische, sondern auch eine potentiell kausale Therapie darstellen können.

Besremi ist weltweit das erste monopegylierte Interferon-alpha. Der Vorteil dieses neuartigen Interferon-alfas liegt aus Sicht des Klinikers in seiner geänderten Pharmakokinetik mit einer Applikationsfrequenz von 14 bis 30 Tagen, was sicherlich einen positiven Effekt auf die

Nebenwirkungsrate und letztendlich auch auf die Wirksamkeit hat, da weniger Patienten die Therapie abbrechen.

Für uns Behandler als auch für die Patienten sind nunmehr die Langzeitdaten zu Besremi von besonderer Bedeutung. Die in der Conti-PV-Studie zur Verfügung stehenden 3 Jahresdaten haben gezeigt, dass die Substanz hocheffektiv ist: es wurden hohe und vor allem auch andauernde hämatologische und, das ist das Besondere, auch molekulargenetische Remissionen gezeigt, was als klarer Hinweis eines krankheitsmodifizierendes Potential zu werten ist. Der primäre Endpunkt „komplette hämatologische Remission“ erweist sich im Falle der PV, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, als besonders patientenrelevant, da in diesem Stadium viele Patienten noch nicht unter krankheitsbedingten Symptomen leiden. Dies macht naturgemäß eine Messung der Reduktion der Symptomlast in der Regel unmöglich. Allerdings geht eine „komplette hämatologische Remission“ mit einer Reduktion oder häufig sogar mit einer Phlebotomie Freiheit einher. Letztere ist für die betroffenen PV Patienten äußerst relevant, da ihnen damit eine weitere Krankheitsbelastung und insbesondere ein andauernder Eisenmangel erspart bleibt (10).

Neben der bereits etablierten Bestimmung von hämatologischen und klinischen Parametern, kommt mit der Zulassung von Besremi auch ein neuer Ansatz der molekularen Betrachtung hinzu. Die qualitative JAK2 Mutations-Bestimmung ist bereits Teil der klinischen Routine, zum einem als Parameter in der Diagnosestellung der PV, zum anderen handelt es sich auch um einen Risikofaktor: eine höhere JAK2 Allel-Last ist mit einem höheren Thrombose- und Transformationsrisiko in eine Myelofibrose assoziiert (11). Zukünftig wird daher die quantitative Bestimmung von JAK2 Mutation Einzug in die klinische Routine finden, sowohl zur Diagnose als auch zur Therapieverlaufskontrolle.

Das Besremi Studienprogramm ist hiermit das erste und auch einzige bis dato, welches über einen so langen Zeitraum mit dieser Anzahl an Patienten in einem randomisierten Setting einen Head to Head Vergleich von IFN mit HU evaluiert hat. Das große Interesse sowohl von wissenschaftlicher als auch von klinischer Seite an diesen Studienergebnissen wird auch deutlich, wenn man sich vor Augen führt, dass diesen Daten viermal in Folge auf dem weltweit größten Hämato-Onkologie Kongress (ASH) als Vortrag ein Platz eingeräumt wurde.

Die oben angeführten Daten bestätigten letztendlich unsere jahrzehntelangen Einzelerfahrungen mit IFN in der PV. Sicher ist nunmehr auch, dass das nun zur Verfügung stehende Besremi eine Medikation darstellt, um die krankheitsauslösende Mutation in den PV Patienten zu verändern, und uns somit die Möglichkeit gibt, diese maligne Erkrankung an den Wurzeln der Entstehung maßgeblich in den Griff zu bekommen. Im Falle einer kompletten hämatologischen Remission und Absenken der JAK2 Allel-Last unter die Detektionsgrenze könnte dies letztendlich auch eine Möglichkeit bieten, die Therapie nach einem gewissen Zeitraum drastisch zu reduzieren oder gänzlich abzusetzen.

Es ist mir wie allen MPN Experten bewusst, dass bei der PV noch einige Daten und Ergebnisse zur Interferon Alpha Behandlung Anlass zu kontroversen Diskussionen geben. Gerade im Orphan Diseases Bereich ist die Medizin jedoch nicht nur Wissenschaft, sondern auch Handwerk und „Erfahrungswissenschaft“. In diesem Sinn hoffen wir Behandler zusammen mit den betroffenen PV Patienten, dass wir auch in Zukunft weiterhin den freien Zugang zur Therapie mit pegylierten Interferonen innerhalb der jetzigen europaweiten Zulassung haben werden.

Professor Dr. Martin Griesshammer

Direktor der Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin

Johannes Wesling Klinikum Minden

Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Hans-Nolte-Straße 1, D-32429 Minden
Tel.:(+49) – (0)571-790-4201
email: martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

Literaturverzeichnis

1. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R: Interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 79:103-109, 2000. [PMID:10803930](#)
2. Griesshammer M: Contemporary management of patients with *BCR-ABL1*-negative Myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Reviews of Hematology* 11:9, 697-706, 2018 - DOI: 10.1080/17474086.2018.1506325.
3. Griesshammer M, Struve S, Barbui T: Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Review* 22:235-245, 2008. DOI: [10.1016/j.blre.2008.03.007](#)
4. Griesshammer M, Andreoli A, Schauer S, et al. Outcome of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV). Paper presented at: 21st EHA Annual Meeting; 2016 June 9-12; Copenhagen, Denmark
5. Lengfelder E, Baerlocher G, Döhner K, Gisslinger H, Koschmieder S, Grießhammer M, et al. DGHO Onkopedia Leitlinie Polycythaemia Vera (PV) 2019.
6. 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.
7. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al.: Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 112:3065-3072, 2008. DOI: [10.1182/blood-2008-03-143537](#)
8. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, et al.: Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood* 126:1762-1769, 2015. DOI: [10.1182/blood-2015-04-637280](#).
9. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al.: Ropeginterferon Alfa-2b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in Polycythemia Vera. Two year results from the first prospective randomized controlled trial. *Blood* 2017 128:320 (Abstract)
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.
11. Alvarez-Larran A, Bellosillo B, Pereira A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, Martinez-Aviles L, et al. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol*. 2014;89(5):517-23.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	6. Januar 2020
Stellungnahme zu	Ropeginterferon alfa-2b
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das zweite Verfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur Therapie der Polycythemia vera. Rpeginterferon alfa-2b (Besremi®) ist zugelassen für Patienten mit Polycythemia vera ohne klinische Zeichen einer Splenomegalie. Rpeginterferon alfa-2b hat in diesem Verfahren keinen Orphan-Drug-Status. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>therapienaiv oder mit Hydroxyurea vorbehandelt, aber nicht resistent oder intolerant</td> <td>Hydroxyurea</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>mit Hydroxyurea vorbehandelt, und resistent oder intolerant</td> <td>Ruxolitinib</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	therapienaiv oder mit Hydroxyurea vorbehandelt, aber nicht resistent oder intolerant	Hydroxyurea	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	mit Hydroxyurea vorbehandelt, und resistent oder intolerant	Ruxolitinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																									
therapienaiv oder mit Hydroxyurea vorbehandelt, aber nicht resistent oder intolerant	Hydroxyurea	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																									
mit Hydroxyurea vorbehandelt, und resistent oder intolerant	Ruxolitinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-																									

Stellungnehmer: DGHO

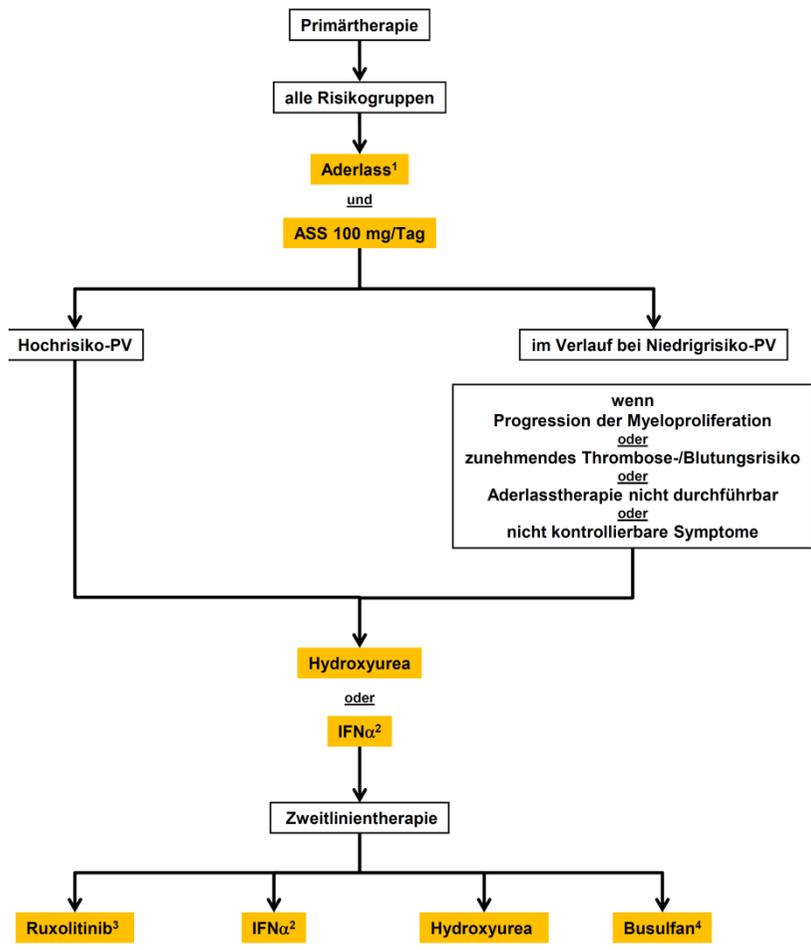
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend unseren Empfehlungen. Die EU-Zulassung geht über die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie hinaus.- Basis der Zulassung ist PROUD-PV, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b versus Hydroxyurea mit 257 Patienten. Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers ist CONTINUATION-PV, eine Extensionsstudie mit einer Verlaufsbeobachtung von inzwischen 4 Jahren mit 171 Patienten. Die längere Beobachtungszeit ist sinnvoll angesichts der langsamen Wirkung von Ropeginterferon alfa-2b.- Ropeginterferon alfa-2b führt gegenüber Hydroxyurea zu einer höheren hämatologischen Ansprechrate und zu einer höheren Rate molekularer Remissionen nach 36 und 48 Monaten. Die Rate molekularer Remission Ropeginterferon alfa-2b steigt im Verlauf der Beobachtungsstudie kontinuierlich an.- Die Rate thrombembolischer Ereignisse ist in beiden Studienarmen niedrig. Die Rate sekundärer Malignome ist höher im Hydroxyurea-Arm. Bei den Auswertungen zur Gesamtüberlebenszeit, zur Lebensqualität, zur Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Abbruchrate zeigen sich keine Unterschiede in den beiden Studienarmen.- Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist unvollständig und enthält nicht alle Daten, die zwischenzeitlich auf internationalen Kongress präsentiert worden sind. Insbesondere fehlen Daten zur Gesamtpopulation der Zulassungsstudie PROUD-PV sowie eine vollständige Darstellung der unerwünschten Ereignisse. <p>Interferon alpha ist eine wichtige Alternative in der Therapie von Patienten mit behandlungsbedürftiger Polycythaemia vera. Interferon alpha wurde von uns schon in den vergangenen Jahren als gleichwertige Therapie der Polycythaemia vera empfohlen, u. a. bei jüngeren Patienten (vor allem Frauen) mit Kinderwunsch, bei schwangeren Patientinnen mit Hoch- und Intermediärrisiko-Profil oder bei Patienten mit Intoleranz auf Aderlass. Die Zulassung von Ropeginterferon alfa-2b füllt sowohl in der Primär- als auch Zweit- oder Mehrlinientherapie der PV eine bereits seit mehreren Jahrzehnten bestehende Lücke. Die Nachbeobachtungszeit ist für eine nachhaltige Nutzenbewertung zu kurz.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 114 ff.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine chronische myeloproliferative Neoplasie [1]. Die Erkrankung ist durch eine gesteigerte Produktion roter Blutzellen charakterisiert, die unabhängig von den normalen Regulationsmechanismen der</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erythropoese stattfindet. Bei fast allen Patienten (etwa 98%) liegt eine Mutation im <i>JAK2</i>-Tyrosinkinase-Gen vor, woraus eine Proliferationssteigerung nicht nur der roten Reihe, sondern auch der Granulopoese und Megakaryopoese (sog. Panmyelose) resultiert. Bezüglich des Krankheitsverlaufes werden eine polyzythämische Phase mit einer gesteigerten Erythrozytenmasse und eine sog. ‚Spent Phase‘ bzw. Phase der postpolycythaemischen Myelofibrose mit reduzierter Bildung von Blutzellen unterschieden. Der natürliche Verlauf der Erkrankung schließt auch die mögliche Evolution in eine myelodysplastische/ präleukämische Phase und/oder Blastenphase (akute Leukämie) ein.</p> <p>Häufigste Komplikationen sind arterielle und venöse Thrombosen. Gesicherte Risikofaktoren hierfür sind ein höheres Lebensalter und eine bereits stattgehabte Thrombose.</p> <p>Die PV ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 0,4% und 2,8% pro 100 000 Einwohner pro Jahr in Europa. Das mediane Lebensalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen [2, 3]. Die PV ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht vererbbar. Familiäre Häufungen kommen jedoch vor.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapieziele sind in der Regel palliativ. Die Therapiestratifizierung erfolgt in Abhängigkeit vom Thromboserisiko und ist in erster Linie auf die Prävention primärer oder nachfolgender arterieller oder venöser Gefäßverschlüsse ausgerichtet. Eine gute Symptomkontrolle ist in der Regel mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden.</p> <p>Haupttherapieziele sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Reduktion des Risikos für Thromboembolien• Kontrolle von klinischen Symptomen• Aufschub bzw. Vermeidung der späten Komplikationen (Myelofibrose und MDS/akute Leukämie). <p>Die empfohlene Therapie für alle Patienten ist die Kombination von Aderlässen mit niedrig dosierter Acetylsalizylsäure. Bei Hochrisiko-Patienten und bei Niedrig-Risiko-Patienten mit deutlicher Krankheitsprogression im Verlauf wird eine zytoreduktive Therapie empfohlen. Ein Therapiealgorithmus in Übereinstimmung den aktuellen Empfehlungen des European LeukemiaNET (ELN) ist in Abbildung 1 dargestellt [4].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen</p>	



Legende: ¹ Aderlass zur Hämatokriteinstellung **unter 45%**, ²

IFN alpha (Ropeginterferon alfa-2b ist seit Februar 2019 in der EU zugelassen); ³ Zulassung von Ruxolitinib bei Intoleranz oder Resistenz gegenüber Hydroxyurea, ⁴ Busulfan nur bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Interferon (IFN) wird seit vielen Jahren in der Therapie der PV alternativ zu Hydroxyurea eingesetzt. Eine besondere Zielgruppe für IFN sind jüngere Patienten mit Kinderwunsch. Die herkömmliche Form von IFN (Anfangsdosis: 3 x 3 Mio. IE/Woche s.c.) wurde weitgehend von der pegylierten Form abgelöst. Die Anpassung der IFN-Dosis erfolgt nach Blutbild und Verträglichkeit [5]. Bisher im Handel verfügbares pegyliertes Interferon wird nur einmal wöchentlich verabreicht (IFN alfa 2a, Pegasys®, durchschnittliche Dosierung 90µg pro Woche) Hauptproblem von IFN ist die oft eingeschränkte Verträglichkeit, die nicht selten zum Therapieabbruch führt [5, 6]. Eine neue Form des pegylierten IFN (Ropeginterferon alfa-2b) mit längerer Wirkdauer erlaubt eine Applikation in 14-tägigem Abstand [7]. Daten randomisierter Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Popgeinterferon alfa-2b in der Therapie der Polycythaemia vera</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR² 12 Monate</th> <th>RR² 36 Monate</th> <th>ÜL³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gisslinger, 2018 [8], Dossier</td> <td>Erst- oder Zweitlinientherapie</td> <td>Hydroxyurea</td> <td>Ropeginterferon alfa-2b</td> <td>171</td> <td>75,0 vs 62,1⁴ n. s.⁶</td> <td>51,4 vs 70,5 p = 0,0122</td> <td>n.e. vs n.e.⁵ n. s.</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Hämatologisches Ansprechen; ³ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁵ n. e. – Median nicht erreicht; ⁶ n. s. – nicht signifikant;</p>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² 12 Monate	RR ² 36 Monate	ÜL ³	Gisslinger, 2018 [8], Dossier	Erst- oder Zweitlinientherapie	Hydroxyurea	Ropeginterferon alfa-2b	171	75,0 vs 62,1 ⁴ n. s. ⁶	51,4 vs 70,5 p = 0,0122	n.e. vs n.e. ⁵ n. s.	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² 12 Monate	RR ² 36 Monate	ÜL ³										
Gisslinger, 2018 [8], Dossier	Erst- oder Zweitlinientherapie	Hydroxyurea	Ropeginterferon alfa-2b	171	75,0 vs 62,1 ⁴ n. s. ⁶	51,4 vs 70,5 p = 0,0122	n.e. vs n.e. ⁵ n. s.										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ropoginterferon alfa-2b</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung von Hydroxyurea als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei therapienaiven oder bei mit Hydroxyurea vorbehandelten, aber nicht resistenten oder intoleranten Patienten entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [1, 5].</p> <p>Bei Patienten, die mit Hydroxyurea vorbehandelt, und resistent oder intolerant sind, ist Ruxolitinib die empfohlene Therapie. Eine Alternative ist Busulfan, vor allem bei älteren Patienten.</p>	<p>Die Evidenz zur Therapie der Polycythaemia vera ist limitiert. Es konnten keine methodisch adäquaten Leitlinien identifiziert werden. Auf Basis ergänzender Evidenz (British Committee for Standards in Haematology, 2005; Marchioli R et al., 2014) lässt sich feststellen, dass eine Senkung des Hämatokrit-Wertes durch Phlebotomien und Hydroxyurea mit einem Zielwert von < 45% gegenüber einem Zielwert von 45-50 % bei Patienten mit Polycythaemia vera zu einer signifikant niedrigeren Rate an schwerwiegenden Thrombosen und kardiovaskulärer Mortalität führt. Die gängige Therapie zur Absenkung eines erhöhten Hämatokrit-Werts besteht in der Aderlasstherapie (Phlebotomie) und, insbesondere wenn ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse vorliegt, in der zytoreduktiven Therapie mit Hydroxyurea oder Interferonen. Interferone sind mit Ausnahme von Ropoginterferon alfa-2b nicht für die Therapie der Polycythaemia vera zugelassen. Auf Grundlage der Zulassung und der vorliegenden Evidenz hat der G-BA entsprechend Hydroxyurea als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten bestimmt, die nicht vorbehandelt oder mit Hydroxyurea vorbehandelt, aber nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind. Diese Patientengruppe umfasst auch Patienten, die auf Hydroxyurea bisher nicht ausreichend angesprochen haben.</p> <p>Eine weitere vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation stellen vorbehandelte Patienten, die resistent oder</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, dar. Für diese Behandlungssituation konnten zwei systematische Übersichtsarbeiten für den Wirkstoff Ruxolitinib identifiziert werden. Beide Übersichtsarbeiten zeigen einen klinischen Nutzen von Ruxolitinib bei Patienten mit nachgewiesener Intoleranz oder Resistenz gegenüber Hydroxyurea auf Grundlage der Zulassungsstudie. Verbesserungen konnten u.a. in der Kontrolle des Hämatokrit-Wertes und dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen gegenüber einer Standardtherapie gezeigt werden. Im G-BA Beschluss zur Ruxolitinib vom 15. Oktober 2015 wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ruxolitinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes vor dem Hintergrund von Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität festgestellt. Daher hat der G-BA für Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, auf Basis der Zulassung, der Evidenz und des vorliegenden G-BA Beschlusses, Ruxolitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von PROUD-PV, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b versus Hydroxyurea bei Patienten mit Polycythaemia Vera. Die Patienten teilten sich folgendermaßen auf:</p> <p>B. keine Vortherapie 67%</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>C. Vortherapie 33%</p> <p>In der Zulassungsstudie wurden die Patienten über 12 Monate behandelt. Darin schloss sich die Studie CONTINUATION-PV zur Langzeitnachbeobachtung über weitere 24 Monate an. In die Auswertung zu Parametern der Überlebenszeit wurden nur die Patienten der Extensionsstudie aufgenommen. Diese umfassen 171 der 257 initial randomisierten Patienten.</p> <p>Die Daten wurden bisher nur als Abstract, nicht vollständig in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	<p>Bei der Studie CONTINUATION-PV handelt es sich um eine offene Phase IIIb-Extensionsstudie, welche die Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b in Patienten mit Polycythaemia vera, die vorher an der PROUD-PV Studie teilgenommen haben, untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Studie einen Datenschnitt nach 24 Monaten vor. Somit umfassen die vorgelegten Auswertungen einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Vor dem Hintergrund des chronischen und langsamen Verlaufs der Polycythaemia vera, sieht der G-BA Langzeitdaten als sehr relevant an. Jedoch können die Ergebnisse der Studie CONTINUATION-PV aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden:</p> <p>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. Durch den verzögerten Übergang der Patienten des Vergleichsarms standen im ersten Jahr der CONTINUATION-PV Studie weniger als 40 % der mit Hydroxyurea-behandelten Patienten unter Beobachtung. Hinzu kommt, dass nur 171 der 254 Patienten (ca. 67 %) aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Davon wechselten 95 Patienten aus dem Ropeginterferon-alfa-2b-Arm (ca. 75 %) und 76 Patienten aus dem HU-Arm (60 %). Somit</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die in die Extensionsstudie wechselten, zwischen den Studienarmen um 15 Prozentpunkte. Hierdurch ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen der Studie nicht mehr gewährleistet.</p> <p>Mögliche Selektionseffekte bezüglich des Vergleichsarms der Extensionsstudie zeigen sich auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Patientencharakteristika zu den Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie übergangen oder nicht übergangen. So wurde beispielsweise aus dem Hydroxyurea-Arm der PROUD-PV-Studie ein relevant höherer Anteil an Patienten, die zum Screeningzeitpunkt der PROUD-PV-Studie eine parallel vorhandene Hypertension aufwiesen (56,6 % vs. 34,3 %), Phlebotomien erhielten (42,1 % vs. 22,9 %) oder einen höheren medianen Hämatokritwert zeigten (49,9 % vs. 46 %), in die Extensionsstudie eingeschlossen.</p> <p>Weitere Selektionseffekte sind durch die vorgegebenen Einschlusskriterien der CONTINUATION-PV-Studie möglich. So konnten in die Studie nur Patienten eingeschlossen werden, die einen Nutzen durch die Behandlung mit Roppeginterferon alfa-2b durch die Normalisierung bzw. Reduktion von relevanten Blutwerten (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), eine Normalisierung der Milzgröße oder einen anderen klaren medizinischen Vorteil beispielsweise durch die Normalisierung Krankheits-assoziiertes mikrovaskulärer Symptome oder eine relevante Reduktion der JAK-2 Allellast zeigten.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinzu kommt, dass in der CONTINUATION-PV Studie nicht die gleichen Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm bestehen. So sind für den Vergleichsarm (Hydroxyurea/Therapie nach Maßgabe des Arztes) beispielsweise keinerlei Vorgaben bezüglich möglicher Dosisanpassungen vorgeschrieben. Weiterhin war für Patienten des Interventionsarms, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt alle zwei Wochen verabreicht wurde, gleichzeitig auch eine Blutentnahme vorgesehen. Dagegen mussten die Patienten im Vergleichsarm und Patienten, die Ropeginterferon alfa-2b mittels des Fertipens zu Hause anwendeten, nur alle drei Monate zur Visite erscheinen. Da bei der Blutuntersuchung auch der Hämatokritwert untersucht wurde, konnten die Ärzte entsprechend bei Patienten, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt verabreicht wurde, eher auf notwendige Dosisanpassungen reagieren.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel der CONTINUATION-PV-Studie eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich ist, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit Polycythemia Vera. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund.</p> <p>Zum Datenschnitt, d. h. nach einer Nachbeobachtungsdauer von 36 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) erst 3 der 171 (2%) der Patienten verstorben.</p>	<p>Aufgrund von methodischen Mängel der Extensionsstudie (z.B. Ungleiche Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen den Studienarmen, mögliche Selektionseffekte durch spezifische Einschlusskriterien, relevant unterschiedlicher Anteil an Patienten, die aus den beiden Studienarmen der PROUD-PV-Studie in die Extensionsstudie übergangen) ist eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.</p> <p>Im Endpunkt Gesamtüberleben trat nur ein Ereignis im Interventionsarm und kein Ereignis im Vergleichsarm auf. Die Darstellung eines Effektschätzers ist nicht informativ. Der Unterschied ist insgesamt statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt Mortalität ist somit nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 1. Hämatologisches Ansprechen</p> <p>Das hämatologische Ansprechen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Endpunkt setzte sich aus 3 Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämatokrit <45% - Thrombozyten <400 x10⁹/L - Leukozyten <10 x10⁹/L <p>In der Auswertung des Dossiers zeigt sich nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied, im weiteren Verlauf ein Unterschied im Ansprechen zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b. Die Verlaufsbeobachtung zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Remissionsrate. Im Dossier wurde die Auswertung nach 36 Monaten dargestellt, zwischenzeitlich wurden auch die Daten nach 48 Monaten präsentiert. Sie zeigen ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b (60,6% vs 43,4%, p=0,02) [9].</p>	<p>Der Endpunkt hämatologisches Ansprechen ist definiert als ein Hämatokritwert < 45% in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten sowie einer Thrombozytenzahl < 400 x 10⁹/L und einer Leukozytenzahl < 10 x 10⁹/L. Dieser Endpunkt wurde post-hoc durch den pharmazeutischen Unternehmer als primärer Endpunkt definiert. Prä-spezifiziert war in der PROUD-PV-Studie das hämatologische Ansprechen analog der oben beschriebenen Definition und als zusätzliches Kriterium eine Normalisierung der Milzgröße. Als Grund für die Änderung geht aus dem Bewertungsbericht der EMA hervor⁷, dass eine signifikante Splenomegalie nur bei einem geringen Anteil der Patienten zur Baseline vorhanden war und nur geringe Fluktuationen in der Milzgröße in der Studie festgestellt wurden.</p> <p>Die Indikation für eine Phlebotomie ergibt sich direkt aus einem erhöhten Hämatokrit-Wert, da eine Senkung des Hämatokrit -Wertes auf unter 45 % als wichtiger Schwellenwert erachtet wird, an dem die Frequenz der Phlebotomien anzupassen ist. Phlebotomien gehen mit Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten und mit einem erhöhten Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen einher. Die Kontrolle des Hämatokrit-Wertes und eine dadurch bedingte fehlende Indikation für eine Phlebotomie werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt Hämatologisches Ansprechen</p>

⁷ Besremi: EPAR- Public Assessment Report – 8. Mai 2019

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wird in der vorliegenden Operationalisierung „Hämatokritwert < 45% in Verbindung mit einem Phlebotomie-freien Zeitraum von mindestens 3 Monaten“ daher als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Es zeigt sich für den post-hoc definierten Endpunkt ohne Berücksichtigung der Milzgröße kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Relatives Risiko = 0,82 [0,64; 1,05]). Somit ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Molekulare Remission</p> <p>Bei den meisten Patienten mit PV ist eine <i>JAK2V617F</i>-Mutation nachweisbar. Damit bietet sich dieser molekulare Marker auch als Verlaufsparemeter an. Nach 36 Monaten erreichten unter Ropeginterferon alfa-2b 66% der Patienten eine molekulare Remission,signifikant mehr als unter Hydroxyurea mit 27% [8]. Auch dieser Effekt ist nachhaltig: Nach 48 Monaten betrug der Unterschied 67% vs 25,7%, $p < 0,0001$) [9].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Messung des Gesundheitszustands wurde die EQ-5D-Skala eingesetzt. Hier zeigten sich in beiden Studienarmen nur geringe Veränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund, die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht signifikant.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als weiteres Messinstrument wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eingesetzt. Auch hier zeigten sich nur geringe, statistisch nicht signifikante Veränderungen.</p>	<p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROUD-PV nicht erhoben.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 17,9% der Patienten im Ropeginterferon alfa-2b-Arm und bei 22,4% der Patienten im Hydroxyurea-Arm berichtet. Bei 7,4% der Patienten im Ropeginterferon alfa-2b-Arm und bei 6,6% der Patienten im Hydroxyurea-Arm wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.</p> <p>Im Ropeginterferon alfa-2b-Arm traten vor allem mehr endokrine Erkrankungen im CTCAE Grad 3/4 auf.</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studienarmen bei > 80 % der Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p> <p>Bei den spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), dem darin enthaltenen PT Übelkeit, sowie im PT Grippe zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.</p> <p>Die Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt.</p> <p>Somit ergeben sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Im Wesentlichen werden methodische Defizite des Dossiers diskutiert und für den Bewertungsvorschlag herangezogen.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Entscheidendes Therapieziel bei der PV ist die Reduktion thromboembolischer Komplikationen. Gänzlich untherapiert, d.h. ohne medikamentöse Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation, liegt die mediane Lebenserwartung unter zwei Jahren [10]. Die Verfügbarkeit geeigneter Medikamente ist sehr eingeschränkt.</p> <p>Interferon alpha ist ein wirksames Arzneimittel in der Therapie der Polycythaemia vera [5]. In einer Übersicht aus dem Jahr 2000 wurden bereits die Daten von 279 Patienten präsentiert. Dabei zeigte sich bei 50% der Patienten eine komplette hämatologische Remission, bei 77% eine Rückbildung der Splenektomie, eine Reduktion der Aderlässe bei 82%.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entsprechend wurde Interferon alpha auch in den letzten Jahren bereits regelmäßig in Leitlinien empfohlen [1].</p> <p>Roginterferon alfa-2b und die Zulassungsstudie füllen eine seit Jahren bestehende Lücke. Die Wirksamkeit von Roginterferon alfa-2b entfaltet sich langsam. Der Unterschied zu Hydroxyurea zeigt sich in der Rate hämatologischer Remission erst nach 2 Jahren, ist dann nachhaltig. Dazu passt auch der nachhaltige Einfluss auf den molekularbiologischen Marker JAK2V617F.</p> <p>Trotz der eindeutigen Ergebnisse bleiben im Dossier eine Reihe von Fragen offen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basis der Zulassung war PROUD-PV. Diese Studie war – auch in der Retrospektive – mit einer Verlaufsbeobachtung von 12 Monaten zu kurz angelegt, um den nachhaltigen Effekt von Roginterferon alfa-2b zu erfassen. Dennoch halten wir eine vollständige Präsentation der Daten der Zulassungsstudie für sinnvoll. - Neben dem kurzfristigen Effekt auf PV-assoziierte Symptome wie Pruritus ist bei einer chronischen Erkrankung wie der Polycythaemia vera vor allem die nachhaltige Wirksamkeit wichtig. Dazu gehören thrombembolische Ereignisse und die maligne Transformation. Hierfür ist eine noch deutlich längere Nachbeobachtungszeit erforderlich. 	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Roppeginterferon alfa-2b wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers zum einen die offene, randomisierte Phase III-Studie PROUD-PV mit einer Studiendauer von 12 Monaten zum Vergleich von Roppeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea vorgelegt. Zum anderen legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Phase IIIb-Extensionsstudie CONTINUATION-PV vor, die insgesamt einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten umfassen. Die Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die vorher an der PROUD-PV-Studie teilgenommen haben.</p> <p>Aufgrund von methodischen Mängel der Extensionsstudie (z.B. Ungleiche Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen den Studienarmen, mögliche Selektionseffekte durch spezifische Einschlusskriterien, relevant unterschiedlicher Anteil an Patienten, die aus den beiden Studienarmen der PROUD-PV-Studie in die Extensionsstudie übergangen) ist eine hinreichend</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Die Zurückhaltung in der Akzeptanz von Hydroxyurea seitens der Patienten liegt in der zytotoxischen, genotoxischen und potenziell teratogenen Wirksamkeit dieses Zytostatikums sowie in der schlechten Verträglichkeit als Langzeittherapie [11]. Auch hier sind lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich.</p> <p>Ropeginterferon alfa 2b ist eine wichtige Alternative in der Therapie von Patienten mit behandlungsbedürftiger Polycythaemia vera. Es ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass Interferon die einzige Substanz ist, die in der Schwangerschaft zur Zytoreduktion eingesetzt werden kann. Für eine nachhaltige Nutzenbewertung sind vollständige Daten und eine lange Nachbeobachtungszeit erforderlich.</p>	<p>sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte hämatologisches Ansprechen und Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Phlebotomien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b für den Zeitraum der Erhaltungsphase gegenüber Hydroxyurea. Dieser Unterschied wird nicht als hinreichend gewertet, um insgesamt einen Nachteil für die Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROUD-PV nicht erhoben.</p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs. Diese Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Reduktion von Nebenwirkungen eingeschätzt und führen deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens.</p> <p>Zusammenfassend ist für nicht vorbehandelte oder mit Hydroxyurea vorbehandelte erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber Hydroxyurea nicht belegt.</p> <p>In Einzelfällen kann die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Lengfelder E et al.: Polycythaemia vera, 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>
2. Gruppo Italiano Studio Polycythemia vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. Ann Intern Med 123: 656-66, 1995. [PMID:7574220](#)
3. Moulard O, Mehta J, Fryzek J et al.: Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol 92:289-297, 2014. [DOI:10.1111/ejh.12256](#)
4. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia 32:1057-1069, 2018. [DOI:10.1038/s41375-018-0077-1](#)
5. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R: Interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera. Ann Hematol 79:103-109, 2000. [PMID:10803930](#)
6. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al.: Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood 112:3065-3072, 2008. [DOI:10.1182/blood-2008-03-143537](#)
7. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, et al.: Ropeninterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood 126:1762-1769, 2015. [DOI:10.1182/blood-2015-04-637280](#).
8. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al.: Evidence for Superior Efficacy and Disease Modification after Three Years of Prospective Randomized Controlled Treatment of Polycythemia Vera Patients with Ropeninterferon Alfa-2b Vs. HU/BAT. Blood 132:579, 2018 (Abstract).
9. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P et al.: Thromboembolic Risk Reduction and High Rate of Complete Molecular Response with Long-Term Use of Ropeninterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study Blood 134:553, 2019 (Abstract).
10. Chievitz E, Thiede T: Complications and causes of death in polycythaemia vera. Acta Med Scand 172:513-523, 1962. DOI: [10.1111/j.0954-6820.1962.tb07186.x](#)
11. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F et al.: Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. Blood 119:1363-1369, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-10-387787](#)

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	06.01.2020
Stellungnahme zu	Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zu Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) von AOP Orphan Pharmaceuticals AG veröffentlicht.</p> <p>Die Bewertung wurde aufgrund des erst-maligen Inverkehrbringens durchgeführt. Ropeginterferon alfa-2b ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) nicht vorbehandelte Patienten oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, legt er Hydroxyurea als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Für (B) mit Hydroxyurea vorbehandelte Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind, legte der G-BA Ruxolitinib fest.</p> <p>Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Das IQWiG begründet die Bewertung für (A) mit einer inhaltlich unvollständigen Datenlage sowie der nicht auszuschließenden Unterlegenheit bei den wesentlichen Therapiezielen. Der Hersteller beansprucht hier hingegen einen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für (B) seien keine Daten vorgelegt worden. Vom Hersteller wurde für diese Patientengruppe kein Zusatznutzen beansprucht.	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	06. Januar 2020
Stellungnahme zu	Ropeginterferon alfa-2b / Besremi®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dem Dossier des pharmazeutische Unternehmers ist zu entnehmen, dass die Polycythaemia Vera (PV) zu den seltenen Erkrankungen gehört. Auch wenn für das Fertigarzneimittel formal keine Ausweisung als Orphan Drug vorliegt, wird die Prävalenz vom pharmazeutischen Unternehmer mit 2-3 pro 10.000 Personen in der EU angegeben. Dabei bezieht sich diese Angabe auf alle myeloproliferativen Neubildungen und ist nicht spezifisch für die PV.</p> <p>Die Seltenheit der Erkrankung ist in Bezug auf das durchgeführte Studienprogramm und die vom IQWiG erhobenen methodischen Anforderungen seitens des G-BA angemessen in Relation zu setzen. So hat der pharmazeutische Unternehmer für eine seltene Erkrankung ein umfangreiches Studienprogramm vorgelegt, in dem eine Vielzahl von Daten erhoben wurden.</p> <p>Die Daten der Verlängerungsstudie CONTINUATION-PV sollten ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da sie wichtige Hinweise zum Wert der zu beurteilenden Intervention im Langzeitverlauf ergeben.</p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung wird teilweise kritisch angemerkt, dass eingesetzte Instrumente zur Effektmessung nicht validiert worden seien. Dieses methodologische Problem betrifft Studien zu seltenen Erkrankungen generell. Bei sehr kleinen Patientenpopulationen sind Validierungsstudien praktisch nicht durchführbar. Um die dafür erforderlichen Patientenzahlen zu erhalten, müssten solche Studien Jahrzehnte dauern.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der Evidenz der Verlängerungsstudie CONTINUATION-PV</p> <p>Das IQWiG hält die Studie CONTINUATION-PV, die als Verlängerungsstudie der Studie PROUD-PV einen Zeitraum bis zu 36 Monate betrachtet für nicht interpretierbar und daher für die Zusatznutzenbewertung für nicht relevant.</p> <p>Da die Studie CONTINUATION-PV Langzeitdaten für die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b und der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere auch in der relevanten Teilpopulation der Patienten ohne Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Hydroxyurea liefert und diese Langzeitevidenz mit Blick auf den langsamen Verlauf der Grunderkrankung von besonderem Interesse ist, wird der G-BA gebeten, die Studie CONTINUATION-PV trotz einiger etwaiger methodischer Schwächen nicht völlig unberücksichtigt zu lassen, sondern diese etwaige Schwächen im Hinblick auf die Aussagesicherheit bzw. –wahrscheinlichkeit zu gewichten.</p>	<p>Bei der Studie CONTINUATION-PV handelt es sich um eine offene Phase IIIb-Extensionsstudie, welche die Langzeitwirksamkeit und –sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b in Patienten mit Polycythaemia vera, die vorher an der PROUD-PV Studie teilgenommen haben, untersucht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Studie einen Datenschnitt nach 24 Monaten vor. Somit umfassen die vorgelegten Auswertungen einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Vor dem Hintergrund des chronischen und langsamen Verlaufs der Polycythaemia vera, sieht der G-BA Langzeitdaten als sehr relevant an. Jedoch können die Ergebnisse der Studie CONTINUATION-PV aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden:</p> <p>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. Durch den verzögerten Übergang der Patienten des Vergleichsarms standen im ersten Jahr der CONTINUATION-PV Studie weniger als 40 % der mit Hydroxyurea-behandelten Patienten unter Beobachtung. Hinzu kommt, dass nur 171 der 254 Patienten (ca. 67 %) aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Davon wechselten 95 Patienten aus dem Ropeginterferon-alfa-2b-Arm (ca. 75 %) und 76 Patienten aus dem HU-Arm (60 %). Somit unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die in die</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Extensionsstudie wechselten, zwischen den Studienarmen um 15 Prozentpunkte. Hierdurch ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen der Studie nicht mehr gewährleistet.</p> <p>Mögliche Selektionseffekte bezüglich des Vergleichsarms der Extensionsstudie zeigen sich auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Patientencharakteristika zu den Patienten, die in die CONTINUATION-PV Studie übergangen oder nicht übergangen. So wurde beispielsweise aus dem Hydroxyurea-Arm der PROUD-PV-Studie ein relevant höherer Anteil an Patienten, die zum Screeningzeitpunkt der PROUD-PV-Studie eine parallel vorhandene Hypertension aufwiesen (56,6 % vs. 34,3 %), Phlebotomien erhielten (42,1 % vs. 22,9 %) oder einen höheren medianen Hämatokritwert zeigten (49,9 % vs. 46 %), in die Extensionsstudie eingeschlossen.</p> <p>Weitere Selektionseffekte sind durch die vorgegebenen Einschlusskriterien der CONTINUATION-PV-Studie möglich. So konnten in die Studie nur Patienten eingeschlossen werden, die einen Nutzen durch die Behandlung mit Roppeginterferon alfa-2b durch die Normalisierung bzw. Reduktion von relevanten Blutwerten (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), eine Normalisierung der Milzgröße oder einen anderen klaren medizinischen Vorteil beispielsweise durch die Normalisierung Krankheits-assoziiertes mikrovaskulärer Symptome oder eine relevante Reduktion der JAK-2 Allellast zeigten.</p> <p>Hinzu kommt, dass in der CONTINUATION-PV Studie nicht die gleichen Vorgaben an die Behandlung der Patienten zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm bestehen. So sind für den</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichsarm (Hydroxyurea/Therapie nach Maßgabe des Arztes) beispielsweise keinerlei Vorgaben bezüglich möglicher Dosisanpassungen vorgeschrieben. Weiterhin war für Patienten des Interventionsarms, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt alle zwei Wochen verabreicht wurde, gleichzeitig auch eine Blutentnahme vorgesehen. Dagegen mussten die Patienten im Vergleichsarm und Patienten, die Ropeginterferon alfa-2b mittels des Fertigpens zu Hause anwendeten, nur alle drei Monate zur Visite erscheinen. Da bei der Blutuntersuchung auch der Hämatokritwert untersucht wurde, konnten die Ärzte entsprechend bei Patienten, denen Ropeginterferon alfa-2b durch den Arzt verabreicht wurde, eher auf notwendige Dosisanpassungen reagieren.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel der CONTINATION-PV-Studie eine hinreichend sichere Interpretation der Studienergebnisse nicht möglich ist, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Somit werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Daten der Studie PROUD-PV, die einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten umfassen, berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ropeginterferon alfa-2b

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 28. Januar 2020

von 10:00 Uhr bis 11:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Bindeus

Herr Dr. Krejcy

Herr Dr. Klade

Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Glogger

Frau Dr. Möhlenbrink

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Herr Hruschka

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Gießhammer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Verfahren nach § 35a, frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln, hier konkret Besremi. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Dezember des vergangenen Jahres, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH, zum anderen Celgene GmbH, dann Herr Professor Grießhammer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., die DGHO also, der vfa und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Stellung genommen.

Ich muss zunächst, da wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Zugleich gebe ich folgenden Hinweis: Wenn Sie nachher das Wort ergreifen, dann benutzen Sie bitte Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft. Für den pharmazeutischen Unternehmer AOP müssten Herr Dr. Bindeus, Herr Dr. Krejcy, Herr Dr. Klade und Herr Dr. Dr. Banik da sein – jawohl –, zudem für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Grießhammer – jawohl –, für Celgene Frau Glogger und Frau Dr. Möhlenbrink, für den BPI Herr Anton und Herr Hruschka und für den vfa Herr Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte des Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen und sie hier kurz darzustellen. Anschließend würden wir in eine muntere Frage- und-Antwort-Runde gehen. Wer macht das? – Herr Bindeus, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Bindeus (AOP): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr verehrte Damen und Herren! Vielen Dank für diese Gelegenheit, Ropeginterferon alfa-2b, dessen therapeutische Bedeutung für Patienten und Patientinnen mit Polycythaemia vera und die für die Bestimmung des Zusatznutzens relevanten Punkte mit Ihnen heute im offenen Austausch zu diskutieren. Vor allem die für die Beurteilung des Zusatznutzens langfristige Perspektive wollen wir dabei genau herausarbeiten.

Ropeginterferon alfa-2b ist der internationale Freiname der Wirksubstanz; der Einfachheit halber wollen wir heute im Rahmen dieser Anhörung von Ropeginterferon sprechen. Der Handelsname des fertigen Produkts lautet Besremi.

Zunächst möchte ich Ihnen noch das AOP-Orphan-Team vorstellen. Ich bin heute hierher mit folgenden meiner Kollegen angereist: Jörn Krejcy, Chief Medical Officer, wird hauptsächlich auf medizinische und molekulare Aspekte der Behandlung eingehen. Des Weiteren ist Herr Klade hier, Chief Scientific Officer der Firma AOP Orphan. Er wird hauptsächlich Punkte zur Entwicklung unserer Substanz adressieren. Außerdem ist Herr Banik hier. Er hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Mein Name ist Bindeus, International Business Unit Director. Ich werde mich der Fragen annehmen, die verordnungsrelevant sind. Noch kurz zur Firma AOP Orphan selber: Wir sind circa 220 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, die sich der Entwicklung und der Bereitstellung von therapeutischen Lösungen für die Behandlung seltener Indikationen verschrieben haben, seit 1996 und mit Sitz immer noch in Wien.

Mit der Entwicklung von Ropeginterferon in der Polycythaemia vera sind wir dem Bedarf begegnet, eine zugelassene und gleichzeitig ursächliche Therapieform anzubieten. Wenn wir über eine ursächliche Therapie sprechen, dann meinen wir eine, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt und den Patientinnen und Patienten vor allem eine langfristige Perspektive bieten soll. Außerdem geht es darum, eine geordnete Verordnungsfähigkeit zu gewährleisten und herzustellen.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, wenn Sie gestatten, übergebe ich das Wort nun an Herrn Klade – er wird etwas über die Entwicklung der Substanz sagen – und danach an Herrn Krejcy, um auf medizinische und vor allem molekulare Aspekte des Präparates einzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Klade, bitte.

Herr Dr. Klade (AOP): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich habe die Entwicklung von Ropeginterferon seit 2012 geleitet und werde im Folgenden die wichtigsten Punkte zusammenfassen.

Zuerst zur Erkrankung: Polycythaemia vera, kurz PV, ist ein seltener, unheilbarer Blutkrebs, der trotz Behandlung eine erhöhte Thromboseneigung sowie Progression zu Myelofibrose oder Leukämie zeigt; die beiden letztgenannten Erkrankungen haben sehr schlechte Überlebensaussichten.

Wir kennen die Ursache der PV: Sie wird durch eine Mutation der Januskinase in Stammzellen des Knochenmarks ausgelöst. Es kommt zur unkontrollierten Vermehrung von Blutzellen. Der Überschuss dieser Zellen wird historisch durch Aderlass oder Hydroxyurea, also zytostatisch, behandelt, Letzteres allerdings ohne verlässliche Datenlage und mit dem Verdacht, selbst Leukämien zu begünstigen. Das heißt, vor Ropeginterferon fehlte eine sichere Langzeitoption; insbesondere fehlte eine Option, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt. Dabei ist es gerade laut mehreren großen internationalen Patientenbefragungen der oberste Patientenwunsch, die Progression der Polycythaemia vera zu verlangsamen oder eventuell sogar umzukehren.

Eine Hoffnung bieten hier die Alpha-Interferone. Sie werden seit über 30 Jahren erfolgreich in der PV eingesetzt. Obwohl Ropeginterferon das erste zugelassene Interferon in der PV ist, haben es Alpha-Interferone als Erstlinientherapieempfehlung sowohl in nationale als auch in internationale Leitlinien geschafft. Das war die Ausgangslage für die Entwicklung des Ropeginterferons, die wir im Februar 2019 mit der europäischen Zulassung abschließen konnten.

Ein paar Worte zu Ropeginterferon alfa-2b. Es ist ein neuartiges Interferon, das durch gentechnische Modifikation einen wesentlichen Vorteil aufweist: Es ist der Vorteil der Monopegylierung. Es ist erstmals in der Geschichte der Alpha-Interferone eine auf molekularer Ebene homogene Substanz, die monopegyliert ist. Dies vermittelt dem Molekül wesentliche pharmakologische Vorteile, wobei für den Patienten insbesondere das Verabreichungsschema von alle zwei Wochen und in der Erhaltungstherapie von einmal im Monat das Wesentliche ist: Die historischen Interferone müssen einmal die Woche verabreicht werden. Dieses verbesserte Verabreichungsschema verbessert die Verträglichkeit, die Patientencompliance und damit letztlich auch die Wirksamkeit.

Um die Patientenfreundlichkeit von Ropeginterferon weiter zu steigern, haben wir das Produkt als Fertipen entwickelt. Es ist ein Pen, der in Deutschland gefertigt wird und auf Schweizer Insulinpen-Technologie basiert. Wir haben im klinischen Entwicklungsprogramm auch gezeigt, dass mit diesem Pen eine individuelle Dosierung von 50 bis 500 µg sowie eine Selbstverabreichung durch den Patienten außerhalb von Kliniken und Ambulanzen möglich sind.

Zur klinischen Entwicklung von Ropeginterferon ist zu sagen, dass PV-Patienten jahrzehntelanges Management ihrer Krebserkrankung benötigen. Das heißt, vor allem sind die Langzeiteffekte ihrer Therapie relevant, wie auch der G-BA in seiner Beratung betont hat. Genau hier kommt unser klinisches Entwicklungsprogramm von AOP ins Spiel: Wir haben mit dem PROUD- und CONTINUATION-PV-Studienprogramm das weltweit erste und größte Programm gestartet, das ein Interferon mit einer zugelassenen Therapie vergleicht. Das Phase-III-Programm läuft seit 2013 und wird zumindest bis 2023 weitergeführt, über ein volles Jahrzehnt. Meines Erachtens ist dies eine bemerkenswerte Anstrengung, insbesondere für eine kleine Pharmafirma wie die AOP Orphan und insbesondere in einer seltenen Erkrankung wie der Polycythaemia vera.

In diesem Entwicklungsprogramm hat Ropeginterferon bisher exzellente Wirksamkeit gezeigt: Die Ansprechraten steigen kontinuierlich. Ab dem zweiten Therapiejahr zeigen sieben von zehn Patienten vollständiges hämatologisches Ansprechen. Während des gesamten dritten Therapiejahrs waren acht von zehn Patienten frei von Aderlass. Beides sind patientenrelevante Effekte, wie auch der G-BA in seiner Niederschrift des Beratungsgesprächs bestätigt hat.

Neben der exzellenten Wirksamkeit von Ropeginterferon hat unser Programm auch die exzellente Verträglichkeit von Ropeginterferon gezeigt. Innerhalb der ersten drei Behandlungsjahre brachen weniger als 10 Prozent der Patienten wegen Therapienebenwirkungen die Studie ab. Das ist im Vergleich zu den historischen Interferonen ein ausgezeichneter Wert. Außerdem kann nicht oft genug betont werden, dass Ropeginterferon nicht leukämogen ist, nicht kanzerogen ist, nicht genotoxisch ist und somit eine sichere Langzeittherapie ermöglicht.

Zusätzlich zum bisher Besprochenen, also der exzellenten Wirksamkeit und Verträglichkeit, hat Ropeginterferon ein weiteres Alleinstellungsmerkmal, das darin besteht, dass es die einzig zugelassene ursächliche Therapie ist. Wie wir schon von Herrn Dr. Bindeus gehört haben, greift das Ropeginterferon an der Stammzelle im Knochenmark an und bietet damit sogar Aussicht auf Heilung im Sinne eines Absetzens der Therapie. Diesen Aspekt wird Herr Dr. Krejcy jetzt genauer ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Dr. Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Herzlichen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Im Gegensatz zu allen anderen verfügbaren Therapien setzt Interferon an der Ursache der Erkrankung an, der malignen Stammzelle mit mutiertem Januskinase-2-Gen, kurz JAK2 genannt. Diese ursächliche Behandlung ist daher als Alleinstellungsmerkmal der Interferontherapie in der PV einzustufen.

Im Rahmen unseres Studienprogramms wurde unter Ropeginterferon eine kontinuierliche und anhaltende Absenkung des mutierten JAK2, also der Ursache dieser Krebserkrankung,

beobachtet. Das ist vor allem deshalb klinisch relevant, weil höhere JAK2-Werte mit einem erhöhten Thrombose- und Myelofibroserisiko und damit höherer Mortalität assoziiert sind.

Darüber hinaus kann bei einer Absenkung der JAK2-Werte in den nicht mehr detektierbaren Bereich in Kombination mit vollständigem hämatologischem Ansprechen, so wie wir es auch in unserem Studienprogramm beobachten konnten, zum ersten Mal über ein Absetzen der Therapie nachgedacht werden, was in weiterer Folge durchaus als Heilung der Erkrankung interpretiert werden kann. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass es mittlerweile auch Daten aus Registerstudien gibt, die einen Vorteil von Interferon gegenüber anderen Therapien hinsichtlich Fortschreiten der Erkrankung zur Myelofibrose als auch hinsichtlich Gesamtüberleben gezeigt haben.

Ich darf also kurz zusammenfassen: Ropeginterferon ist ein neuartiges Interferon mit wesentlich verbesserten pharmakologischen Eigenschaften. Ropeginterferon ist eine wirksame und gut verträgliche, nicht leukämogene Langzeittherapie. Ropeginterferon hat eine ursächliche Wirkung auf die Erkrankung. Ein Teil der Patienten erreichten dauerhafte und vollständige hämatologische und molekulare Remissionen mit der Option, die Therapie abzusetzen, ein zweifellos für Patienten dramatischer Effekt. Basierend auf diesen hinsichtlich der Wirksamkeit relevanten Langzeiteffekten plädieren wir auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ropeginterferon in der Behandlung der PV.

Ropeginterferon alfa-2b mit dem Handelsnamen Besremi ist das erste in der PV entwickelte und zugelassene Interferon und bietet somit auch Versorgungssicherheit für die Patienten. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Dann beginnen wir mit der Fragerunde. – Herr Kaiser vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank ebenfalls von meiner Seite. – Sicherlich kommen wir zu der JAK2-Allel-Last noch im weiteren Verlauf. Ich möchte mich aber gern erst einmal auf die Daten als solche konzentrieren, unabhängig von den jeweiligen Endpunkten.

Sie haben in Ihrer Einleitung beschrieben, dass bei dieser Erkrankung, bei der eine langjährige Behandlung erforderlich ist, eben auch Langzeitdaten sinnvoll und wünschenswert wären; da sind wir einer Meinung. Die Frage ist: Haben Sie Langzeitdaten, mit denen man etwas anfangen kann?

Wenn Sie sich Ihr Studienprogramm anschauen – Sie haben eben beschrieben, dass Ihr Studienprogramm 2013 die Phase-III-Studie gestartet hat –, so ist diese Studie nicht als eine langzeitvergleichende Studie angelegt worden. Sie haben Folgendes gemacht: Sie haben die PROUD-Studie, die wir auch beschrieben haben und die Sie ebenfalls, wenn auch unvollständig, in Ihrem Dossier beschrieben haben, auf zwölf Monate vergleichend angelegt, haben anschließend eine Verlängerungsstudie allein für Ropeginterferon geplant und haben sich dann, als ein Teil der Patienten die PROUD-Studie schon längst abgeschlossen hatte, überlegt, doch eventuell auch noch einen Vergleichsarm mit einer anderen Therapie hinzuzufügen; ich komme gleich noch dazu, was Sie da wirklich untersucht haben. Das heißt, Sie haben nicht primär darauf geplant, eine 36-Monats-Beobachtung vergleichend zu machen, sondern eine 12-Monats-Beobachtung vergleichend und eine Extensionsstudie für Ropeginterferon, ein ganz übliches Zulassungsprogramm, wobei man eben Daten zu dem neuen Arzneimittel, insbesondere zu Sicherheitsaspekten, sammeln möchte.

Dadurch, dass Sie das so spät gemacht haben, also nachdem schon mehrere Patienten die Studie eigentlich abgeschlossen hatten, passiert Folgendes: Sie haben in dem ersten Jahr der Nachbeobachtung in der CONTINUATION-Studie nicht nur die ohnehin zu wenigen Patienten in der Vergleichsgruppe mit HU, also deutlich weniger als 70, sondern Sie haben sogar in dem ersten Jahr der CONTINUATION-Studie gerade einmal noch 30 bis 35 Prozent der HU-Patienten unter Beobachtung. Das heißt, Sie haben einen verzögerten Übergang der Patienten der HU-Studie. Nun haben Sie in Ihrer Stellungnahme beschrieben, man könne ja anhand der Basisdaten sehen, dass es aber im Grunde genommen gar keine Selektionseffekte gebe. Selektionseffekte oder keine Selektionseffekte würden dieses Problem gar nicht lösen.

Das ist aber zum einen grundsätzlich nicht richtig. Sie wissen selbst – zumindest gehe ich aus der Beschäftigung mit diesen Daten davon aus –, dass anhand von Mittelwerten keine Selektion ausgeschlossen werden kann, sondern dass sich Selektion auch auf andere Art und Weise zeigen kann. Ansonsten wäre jede Kohortenstudie unproblematisch: Da matcht man einfach Patienten und kann das auswerten. Das ist wie eine randomisierte Studie. Das allgemeine Wissen ist klar: Das ist nicht so.

Zum anderen ist es aber auch so, dass die Mittelwerte in Ihrer Studie gerade bei wesentlichen Parametern sogar deutliche Unterschiede zeigen. Ich will nur zwei davon hervorheben: Hämatokrit ist hier ein ganz wesentlicher Laborparameter, anhand dessen das Ausmaß der Erkrankung, aber eben auch Folgetherapien etc. festgemacht werden. In der Vergleichsgruppe passiert Folgendes: Sie schließen in die Langzeitbeobachtung Patienten mit einem Mittelwert von Hämatokrit von 50 ein; ich rede jetzt nur von der Vergleichsgruppe. Sie schließen diejenigen aus, die beim Hämatokrit einen Mittelwert von 46 haben. Sie schließen also im Mittelwert solche Patienten aus, die gerade nah an der Schwelle von 45 liegen, während Sie diejenigen einschließen, die deutlich weg von der Schwelle liegen, die also ein viel größeres Risiko für entsprechende Phlebotomien haben, bezogen auf die Basisdaten, die Sie in Ihren nachgereichten Unterlagen, in der Stellungnahme, beschrieben haben. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Des Weiteren führt die Art und Weise, wie Sie die Studie durchführen, dazu, dass ebenfalls wieder in der Vergleichsgruppe diejenigen, die weiter beobachtet werden, zu Beginn der Studie eine Diagnose Polycythaemia vera, also eine Diagnose, die offensichtlich mit einer gewissen Symptom- und Krankheitslast vorher schon festgestellt worden ist, in gut 70 Prozent der Fälle hatten, während diejenigen, die Sie ausschließen, das in weniger als 50 Prozent der Fälle hatten. Sie zeigen also auch an Basisdaten einen erheblichen Selektionseffekt.

Ein anderer wesentlicher Selektionseffekt ist, dass Sie für Ropeginterferon – so haben Sie die Verlängerungsstudie hinsichtlich des Einschlusses ja geplant – nur diejenigen Patienten einschließen wollten, die ein gewisses Response hatten. Sie sagen, diejenigen, die zu Baseline eine moderate Erhöhung von Laborwerten hatten, durften nur in die Verlängerungsstudie übergehen – ich rede hier nur von Ropeginterferon –, wenn sie die Laborwerte normalisiert bekommen haben. Diejenigen, die eine starke Erhöhung hatten, mussten mindestens 35 Prozent Senkung bekommen haben. Eine andere Option war, dass Ropeginterferon die JAK2-Last gesenkt hat. Das heißt, Sie selektieren durch die Einschluss- und durch die Übergangskriterien in die Verlängerungsstudie die Patienten ganz stark, und das zeigt sich auch an den Basisdaten.

Ich würde gerne noch einen zweiten Punkt machen, weil mich da wirklich interessiert, warum Sie, wenn Sie schon eine Verlängerungsstudie überhaupt machen, diesen Punkt nicht adressiert haben, der jetzt kommt. Sie haben in der PROUD-Studie ja tatsächlich versucht, einen fairen Vergleich zu machen. Sie haben also vorgesehen, zum Beispiel bestimmte Dosisveränderungen nach einem bestimmten Standard zu beschreiben, also in einer Situation Hämatokrit so, eine Dosissteigerung von Ropeginterferon um diese Dosis oder eine Senkung um jene Dosis, abhängig eben davon, wie der Hämatokrit-Wert ist, was auch völlig normal und üblich ist. Das haben Sie natürlich für die Vergleichsgruppe mit HU ganz genauso gemacht.

In der Verlängerungsstudie machen Sie das nur für Ropeginterferon. In der Verlängerungsstudie machen Sie keinerlei Vorgaben für HU; das ist der erste Punkt. Der zweite Punkt ist: Sie machen in der Verlängerungsstudie – dies haben Sie in der PROUD-Studie ganz anders gemacht, nämlich für beide Gruppen – allein für Ropeginterferon alle zwei Wochen eine Visite, die Sie Behandlungsvisite nennen. Diese Behandlungsvisite ist aber mit der Abnahme eines Hämatokritwertes verknüpft, womit also die Ärzte unter Ropeginterferon darauf reagieren können, um die Therapie anzupassen, und sich potenziell eben auch für die spätere Bewertungsvisite, bei der also Response gemessen wird, entsprechend vorzubereiten. Für HU machen Sie das nicht. In der PROUD-Studie haben Sie das selbstverständlich für beide gemacht; Sie wollen ja einen fairen Vergleich haben.

Dritter Punkt: In der PROUD-Studie sagen Sie – das entspricht allen Leitlinien, auch den hiesigen deutschen –, dass selbstverständlich bei allen, die das vertragen können, ASS zusätzlich als Therapie gegeben werden soll. Das führt dann auch zu einer Gabe von 97 Prozent, weil nur wenige das nicht vertragen haben. In der Verlängerungsstudie machen Sie dies nur für Ropeginterferon. Das führt dazu, dass Sie unter HU eine Begleitbehandlung mit Aspirin bei 2 Prozent der Patienten haben. Wie man das als „Best Available Therapy“ bezeichnen kann, erschließt sich mir nicht, ehrlich gesagt.

Sie haben also eine Studie durchgeführt, die gar nicht so geplant war, die erhebliche Selektionseffekte nicht nur durch das Design produziert, sondern auch in den entsprechenden Daten zeigt. Sie stellen einen unfairen Vergleich an, weil Sie die Durchführung der Studie gar nicht darauf ausrichten, gleichartige Bedingungen für Intervention und Kontrolle zu schaffen, was an Visiten, Kontrolle etc. liegt. Meine Frage ist: Wenn Sie schon die Verlängerungsstudie aufgesetzt haben, warum machen Sie keinen fairen Vergleich und führen nicht das fort, was Sie in der PROUD-Studie gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte? – Herr Banik oder Herr Klade? – Herr Klade, bitte. Es ist ja viel abzuarbeiten.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich möchte gerne beginnen. Das waren jetzt einige Fragen und viele Statements. Ich möchte, bevor wir die einzelnen Fragen der Reihe nach beantworten und abarbeiten, einige allgemeine Bemerkungen zur Geschichte dieses Studienprogramms machen, auf das wir durchaus stolz zurückblicken und das wir, wie Sie wissen, auch weiterführen.

Es ist richtig, dass das Studienprogramm ursprünglich auf ein Jahr geplant war und dass die PROUD-PV-Studie einen Einjahresvergleich von Ropeginterferon gegen Hydroxyurea ist; das ist korrekt. Es ist auch korrekt, dass nach den ersten zwölf Monaten der Behandlung der Effekt nicht so war, wie man sich das bei der ursprünglichen Planung der Studie vorgestellt hat. Wir

haben das während der Studie auch antizipiert. In dieser Zeit ist neue Literatur publiziert worden; insbesondere ist die Wirksamkeit einer Hydroxyurea-Therapie in zwei Publikationen neu beleuchtet worden, die 2015 von der Forschungsgruppe von Álvarez-Larrán publiziert wurden und die viel höhere Responseraten von Hydroxyurea gezeigt haben, als wir in der Planung angenommen haben. Das war dann der Zeitpunkt für uns, um zu reagieren und das Studienprogramm entsprechend zu ändern.

Ich gebe Ihnen recht, dass mit dem heutigen Wissensstand, mit der sogenannten Weisheit des Rückblicks, wenn Sie so möchten, man 2020 das Studienprogramm wahrscheinlich etwas anders geplant hätte. Man hätte wahrscheinlich die erste Vergleichsstudie länger angesetzt, weil das Interferon eben doch eine Therapie ist – das wussten wir schon 2012 –, die eine gewisse Zeit braucht, bis sie greift. Wir waren einfach zu optimistisch und haben angenommen, dass schon nach einem Jahr das Interferon der klare Sieger sein wird. Das ist nicht der Fall; aber das Interferon ist nach zwei Jahren und auch nach drei Jahren der klare Sieger, ebenso, wie wir aus der laufenden Studie wissen, nach vier und nach fünf Jahren. Deswegen führen wir diese Studie weiter.

Sie haben sehr weit ausgeführt und hier eine Menge an isolierten Details zur Durchführung der CONTINUATION-Studie gebracht. Ich kann Ihnen sagen, was unser Ansinnen bei der CONTINUATION-Studie war. Das Ansinnen war, so viele Patienten wie möglich in diese Studie zu überführen, weil wir auch wissen, dass, wenn unser N zu klein wird, die Attrition of Numbers zu groß wird, sodass wir keinen günstigen Vergleich mehr darstellen können. Das heißt, das war das, was wir versucht haben, nämlich so viele Patienten wie möglich weiterzuführen. Dass wir bei Ropeginterferon Ausschlusskriterien hatten, dass Patienten, die eben nicht von dieser Behandlung profitieren, nicht ein zweites und drittes Jahr behandelt werden, ist meines Erachtens für jeden Kliniker unmittelbar verständlich und zugänglich. – Dies vielleicht als kurze Antwort zu dem einen Punkt, den Sie hier eingebracht haben.

Zu Hydroxyurea möchte ich noch Folgendes sagen: Es ist richtig, wir konnten bei Hydroxyurea lediglich 76 Patienten dazu bringen, die Studie weiterzuführen. Das ist aber aus Patientensicht sehr verständlich. Denn was ist der Vorteil eines Hydroxyurea-Patienten in dieser Studie? Er hat eine Therapie, die er auch so bequem zugänglich hat. Es ist eine symptomatische Therapie ohne Aussicht auf Heilung. Er hat aber den administrativen Aufwand zahlreiche Studienvisiten über sich ergehen zu lassen. Das war meines Erachtens der Hauptgrund, warum wir lediglich 76 Hydroxyurea-Patienten überführen konnten.

Ich widerspreche entschieden hinsichtlich der Aussage, wir hätten hier versucht, eine Selektion einzuführen. Selbstverständlich wollten wir keine Selektion einführen, weil wir den Vergleich durchführen wollten. Das heißt, wir haben danach getrachtet, so viele Patienten wie möglich zu überführen. Das ist im Interferon-Arm mit knapp 100 Patienten besser geglückt als im Hydroxyurea-Arm mit nur 76 Patienten. – Das wäre sozusagen mein Eingangsstatement mit ein, zwei Beantwortungen. Wenn ich darf, würde ich jetzt gern an Herrn Dr. Banik übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Ich versuche einmal, aus den vielen Aspekten, die Herr Kaiser genannt hat, das herauszugreifen, was ich noch erinnere und wozu ich jetzt auch etwas konkret sagen kann.

Wir sind uns dessen bewusst, dass die CONTINUATION-PV-Studie aufgrund der Historie, wie Herr Klade es noch einmal dargestellt hat, ihre methodischen Probleme hat, die wir auch retrospektiv nicht ändern können. Nichtsdestotrotz ist es so, dass die Prozesse, die zum Fortführen der Studie geführt haben, bei den Patienten eben nicht im Sinne einer willentlichen Selektion gesteuert wurden, und dass wir einfach gucken müssen, welche Hinweise es aufgrund der Charakteristika der Patienten darauf gibt, dass da etwas Wesentliches vorgelegen hat.

Da haben Sie zum Beispiel den Hämatokrit genannt. Da kann ich jetzt die von Ihnen genannten Zahlen nicht verifizieren. Die Werte liegen in beiden Armen, also sowohl in der Gruppe, die fortgesetzt hat, als auch in der Gruppe, die nicht fortgesetzt hat, im Mittel unter 50 Prozent. Es gibt in dem HU-Arm zwischen den fortgesetzt habenden Patienten und denen, die nicht fortgesetzt haben, einen Unterschied von reichlich 3 Prozent im Hämatokrit. Da darf man sicherlich einfach die Frage stellen, ob diese 3 Prozent einen klinisch relevanten Unterschied darstellen.

Diese Unterschiede sind da; sie beruhen darauf, dass wir eben, wie geschildert, im HU-Arm leider Gottes eine Fortsetzungsrate haben, die bei unter 80 Prozent liegt. Das ist uns auch bewusst. Wir haben aber mit mehreren Analysen und nach bestem Wissen und Gewissen zu zeigen versucht, dass wir diese Unterschiede im Rahmen des Ausmaßes der dann später gezeigten Effekte und im Rahmen der Wertigkeit dieser Langzeitdaten für bewertbar und nicht für so gering halten, dass damit alles sozusagen im Nebel wäre. – So viel vielleicht dazu.

Ansonsten ist es eben so, was man auch sehen muss, dass natürlich nur diejenigen Patienten in die CONTINUATION-Studie übergehen konnten, die nicht vorher schon die PROUD-Studie abgebrochen hatten. Diese Raten waren eben auch schon unterschiedlich, und diese Patienten konnte man natürlich nicht zurückholen.

Außerdem Folgendes zu der Phase, die Sie auch richtig beschrieben haben: Ungeachtet dessen, dass die Patienten im HU-Arm überhaupt erst verspätet erfahren haben, dass die Studie fortgesetzt wird, und dann sukzessive übergegangen sind, ist es trotzdem so, dass wir nicht alle Details über die HU-Therapie in diesem Intervall erfahren konnten, aber es ja klar ist – das konnten wir auch zeigen –, dass diese Patienten weiterhin HU im Sinne der bestmöglichen Therapie erhalten haben. Uns liegen auf dieser Seite Mitteilungen zu Nebenwirkungen eben nur nicht im Rahmen von Studiennebenwirkungsmeldungen in diesem Intervall vor, weil das nicht dokumentiert wurde, weil die Patienten nicht in der Studie waren. Insofern kommt der HU-Arm durch dieses Prozedere für den Nebenwirkungsvergleich einfach zu gut weg. – Das darf man vielleicht dazu noch einmal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, wir müssen nicht ganz lange über die Daten diskutieren. Die Daten habe ich selbstverständlich Ihren Unterlagen entnommen, die Sie im Stellungnahmeverfahren eingereicht haben; da finden sich die entsprechenden Informationen. Das, was Sie beschreiben, ist nahezu eine Standardabweichung beim Hämatokrit. Mit den Ausgeschlossenen liegen Sie gerade knapp darüber; Sie reden ja hier von einem Schwellenwert von 45 Prozent Hämatokrit. Das sind genau diejenigen, die ein viel geringeres Risiko aufweisen, eine entsprechende Non-Response und eine Phlebotomie zu haben. Da ist ein ganz großes Problem.

Auf den Punkt einer diagnostizierten Polycythaemie sind Sie nicht eingegangen. Das liegt vielleicht daran, dass Sie diese Daten in Ihren Unterlagen nicht gezeigt haben, also nicht aufbereitet haben, dies aber im Studienbericht sichtbar ist.

Ich habe immer noch nicht verstanden und auch die Antwort auf die entsprechende Frage nicht bekommen, warum Sie denn hier nicht eine gleichartige Behandlung durchgeführt haben. Ich verstehe nicht, warum Sie in der Vergleichsgruppe Aspirin nicht weiterhin für alle vorgeschrieben haben, so wie Sie das auch in der PROUD-Studie hatten; bei Ropeginterferon haben Sie das ja gemacht. Sie sehen das Resultat: 2 Prozent der Patienten bekommen Aspirin unter HU. Ich verstehe nicht, warum Sie nicht zwischendurch Möglichkeiten auch für die HU-Patienten eröffnen, um entsprechende Hämatokritwerte zu erheben, und ich verstehe nicht, wieso Sie denken, dass Sie Werte, die in der einen Gruppe mit Zwischenmessungen und entsprechenden Reaktionen zustande kommen, mit einer anderen Gruppe vergleichen wollen, in der so etwas nicht gemacht wird, sondern einfach alle drei Monate gemessen und das freigegeben wird. Sie haben das ja in der PROUD-Studie richtig gemacht. Ich verstehe es einfach nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Dr. Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich versuche das jetzt aufzuklären. – Die erste Frage betraf Hydroxyurea und Aspirin. Wir haben in der CONTINUATION-Studie ganz bewusst nicht Hydroxyurea vorgeschrieben, sondern BAT, Best Available Therapy nach der Einschätzung des behandelnden Arztes. Der Grund dafür liegt im Scientific Advice der EMA; denn die EMA meldete, als wir mit ihr das Design der PROUD-Studie diskutierten, Bedenken an, wie denn eine längere Exposition von Patienten unter Hydroxyurea zu bewerten wäre. Die EMA hat durchaus proaktiv auf das leukämogene Risiko von Hydroxyurea hingewiesen und war hier zögerlich, Patienten dieser Behandlung sehr lange auszusetzen. Das ist an sich ironisch, weil Hydroxyurea vor Beginn dieser Studie die einzig zugelassene Erstlinientherapie war. Das war der Grund, warum wir nicht zwingend Hydroxyurea vorgeschrieben haben, sondern eben die Best Available Therapy. Wenn die Best Available Therapy für den betreffenden Patienten Hydroxyurea ohne Aspirin darstellte, dann war das so nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. – Das ist noch einmal zur BAT zu sagen.

Die zweite Frage der Dosisanpassung ist meines Erachtens leicht verständlich. Die Dosisanpassungen erfolgen im Wesentlichen im ersten halben Jahr der PROUD-Studie. Hier wird das Ropeginterferon titriert. Das ist ein langer Titrationsprozess, der sich auf etwa sechs Monate erstreckt. Die Titration des Hydroxyureas geschieht sehr viel schneller. Es wird laut der SmPC verabreicht. Ich habe jetzt den genauen Wert nicht im Kopf; es ist aber nach wenigen Wochen auf der Effective Dose von etwa 1 mg oder etwas über 1 mg, und diese Dosis wird beibehalten. Es ist daher auch nicht notwendig, diese Dosis in der CONTINUATION-Studie zu erhöhen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Erklärung. Das hilft natürlich nicht weiter, weil das, was Sie gerade beschrieben haben, das Dilemma ja noch viel mehr verdeutlicht. Wenn Sie sagen, dass auch unter Ropeginterferon zwar nicht so schnell wie unter HU, aber eben doch innerhalb der ersten sechs Monate die Titration gelungen ist, dann frage ich mich, warum Sie unter

Ropeginterferon trotzdem in Ihrer Verlängerungsstudie alle zwei Wochen Titrationsschritte beschreiben, verbunden mit entsprechender Laborentnahme – das ist ja Teil Ihres Studienprotokolls – und mit einer entsprechenden Reaktionsmöglichkeit. Das ist doch dann Quatsch. Dann hätten Sie doch auch unter Ropeginterferon einfach nur alle drei Monate Assessmentvisiten haben müssen; damit wäre das Problem ja viel kleiner gewesen. Das, was Sie gemacht haben, ist etwas anderes. Sie haben das Gegenteil von dem gemacht, was Sie gerade als sinnvoll beschrieben haben: Sie haben nämlich auch unter Ropeginterferon alle zwei Wochen Blutentnahmen vorgenommen.

Herr Dr. Klade (AOP): Ganz kurze Antwort auf diese Frage: Es ist ein ganz einfacher und klarer Grund, warum es unter Ropeginterferon zweiwöchige Behandlungsvisiten gab: Das Ropeginterferon wurde zu diesem Zeitpunkt subkutan durch den Arzt verabreicht und nicht vom Patienten selbst. Wir haben in der Pen-PV-Studie die Visibility demonstriert, dass die Patienten das selbst tun können, und als diese Ergebnisse vorlagen, haben wir mittels eines Amendments auch das Visitenchema in der CONTINUATION-Studie für das Ropeginterferon angepasst. Ab diesem Zeitpunkt konnten dann die Ropeginterferon-Patienten ihr Interferon selbst applizieren und mussten auch nur noch alle drei Monate zur Visite erscheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Mir ist neu, dass man die Gabe eines Medikaments durch einen Arzt zwingend mit Laboruntersuchungen verbinden muss. Das ist doch das Problem, das Sie in dieser Studie haben. Auch das, was Sie gerade gesagt haben, begründet das doch überhaupt nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Wir meinen durchaus, dass es das begründet, weil es hier um die Prüfung eines neuen Arzneimittels geht und wir sicherstellen mussten, dass der Hämatokrit weiterhin kontrolliert ist. Das kann man eben nur durch eine Hämatokritmessung erreichen. Bei HU war man sich dessen eben sicherer. Natürlich ist das eine Imbalance, die Sie aufzeigen; aber deshalb kann ja der Hämatokritwert nicht beeinflusst werden. Aber wir können damit verhindern, dass es zu thromboembolischen Ereignissen kommt, ohne dass man bezüglich der Dosis reagiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich glaube, wir drehen uns hier im Kreise. – Ich habe noch eine Frage. Sie führten eben aus, dass die EMA im Vergleichsarm hinsichtlich der Langzeitanwendung von Hydroxyurea gewisse Bedenken gehabt oder bestimmte Limitationen geäußert habe. Daran anschließend kommt für mich der Sprung: Sie begründen dann damit die zweckmäßige Vergleichstherapie oder den Vergleichsarm, eben Therapie nach Maßgabe des Arztes – ich umschreibe es jetzt einmal in einer falschen technischen Beschreibung –, und sagen, es äußere sich aber dann darin, dass zwar die Masse der Patienten trotzdem Hydrox bekommen habe, aber nur 3 Prozent Aspirin. Nur habe ich jetzt nicht verstanden, wieso die Gefahr von Hydrox dadurch minimiert werden kann, wenn sie denn von der Zulassungsbehörde adressiert worden ist, dass man hier bei der vom Arzt gewählten Therapieoption auf das ASS verzichtet. Habe ich das richtig verstanden, habe ich das falsch verstanden, war das eine Pirouette, habe ich Plätzchen gekaut? Ich weiß es nicht. Aber das

war, glaube ich, das Erklärungsmuster, das eben dargelegt wurde, und das ist für mich – jedenfalls, wenn es so geäußert wurde – unbefriedigend. – Ja, Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich denke, die Ausführungen sind vollkommen korrekt. Es ist richtig, dass 98 Prozent der Patienten tatsächlich weiter Hydroxyurea bekommen haben. Leider hat sich aber in den Daten schon bestätigt, dass die EMA und auch wir durchaus berechtigte Bedenken hatten; denn es sind nach etwa 18 Monaten zwei akute Leukämien aufgetreten, also erst in dem Zeitraum der CONTINUATION-PV-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber ich halte fest: 98 Prozent haben trotz dieser geäußerten Bedenken Hydroxyurea bekommen. Wir haben aber die Imbalance, die Herr Kaiser beschrieben hat: Im Komparator-Arm haben wir faktisch 100 Prozent Patienten, die add-on ASS hatten, und im Hydroxyurea-Arm gab es, wenn ich das richtig gesehen habe, etwa 2 oder 3 Prozent, die es bekommen haben. Dies sage ich einfach nur, damit die Ableitung eben auch für das Protokoll hier klar festgestellt ist. – Jetzt haben wir eine ganze Reihe von Fragen. – Bitte schön, Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Ich möchte noch einen Punkt zu der Frage vorher ansprechen, die sich darauf bezog, dass wir im BAT-Arm versus Interferon-Arm ein so unterschiedliches Follow-up gemacht haben. Herr Klade hat schon angedeutet, dass die Patienten gekommen sind, weil ihnen die Substanz verabreicht werden musste. Es wurde die Meinung geäußert, dass wir dadurch den Hämatokrit leichter beeinflussen konnten. Aber wie uns das Studienassessment zeigt, galten Patienten nur dann als Responder, wenn sie in den letzten drei Monaten keinen erhöhten Hämatokrit hatten. Hätte man hier also einen Aderlass gemacht, dann hätte sich das in der Aderlassfrequenz niedergeschlagen, und dadurch wäre der Patient nicht mehr als Responder gewertet worden. Das müsste man berücksichtigen.

Insofern hatte dieses unterschiedliche Schedule des Follow-ups eben aufgrund der unterschiedlichen Medikamente – das eine war oral, das andere war subkutan zu applizieren – einerseits keinen Einfluss auf die Efficacy. Andererseits war es vom Safety-Aspekt her so, dass die Patienten hier natürlich mehr Nebenwirkungen reporten könnten, weil sie im Interferon-Arm im Vergleich zum HU-Arm öfter gesehen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Da habe ich aber wirklich noch einmal eine ganz platte Frage. Wenn Sie sagen oder die DGHO in ihrer Stellungnahme sagt – wir kommen gleich noch zu den Fachexperten –, das Haupttherapieziel sei die Reduktion des Risikos für thromboembolische Ereignisse, aber dann im Studienarm in regelmäßigen Abständen Hämatokrit als möglicher Indikator für das Bestehen oder für die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen bestimmt und entsprechend in der Therapie durch Anpassung darauf reagiert wird, dies im Vergleichsarm jedoch nicht gemacht wird, dann ist für mich die Frage, die Herr Kaiser ein bisschen vornehmer gestellt hat, aber die ich ganz platt stelle: Ist es noch ein fairer Vergleich, wenn ich sage, okay, wir lassen jetzt zwei Arme nebeneinanderlaufen, wobei ich bei dem einen permanent nachjustiere – natürlich, um den Patienten vor Schaden zu bewahren, natürlich, um die Therapie zu optimieren –, ich es im anderen Arm aber einfach so durchlaufen lasse und sage, alle drei Monate gucke ich mir mal an, was passiert, und zwischenzeitlich thromboembolische Ereignisse auftreten, aus denen ich dann am Ende möglicherweise einen beträchtlichen Zusatznutzen ableite, der aber vielleicht auch daraus resultieren könnte, dass ich im Komparator-Arm die Therapie eben

permanent anpassen konnte? Das ist für mich durchaus eine Fragestellung, auf die man nachher auch mit den Fachexperten noch einmal vertieft zu sprechen kommen müsste. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Müller, Frau Grell.

Herr Kuhn: Vielleicht kann ich da gleich noch ansetzen. Ich habe das vorhin genauso wenig verstanden wie Herr Professor Hecken. Sie haben als Grund für das Absetzen von ASS bei 96 Prozent oder 95 Prozent der Patienten angeführt, dass die EMA Bedenken wegen der Leukämogenität von HU hat. Das habe ich nicht verstanden. Man muss ja auch beachten, dass ASS eine nachgewiesene Wirksamkeit zur Reduktion arteriothrombotischer Ereignisse hat, auch das in dem Kontext, den Herr Hecken gerade angesprochen hat. Vielleicht können Sie mir noch einmal sagen, wie Sie sich erklären, dass bei 95 Prozent der Patienten das nachgewiesenermaßen gegen Thrombosen und arteriothrombotische Ereignisse wirksame ASS in der Follow-up-Studie oder in der CONTINUATION-Studie abgesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wer sich zuerst bewegt, muss antworten. Herr Klade. – Herr Wörmann, Sie haben auch gezuckt. – Zuerst Herr Klade, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Klade (AOP): Es gibt zwei Missverständnisse. Das Erste ist: Thromboembolische Events waren und sind kein Efficacy-Endpunkt in unserem Studienprogramm, und dies aus verschiedenen Gründen, die auch lange mit der EMA diskutiert wurden. Thromboembolische Events sind uns lediglich durch die Safety-Daten zugänglich. Das heißt, in die Efficacy-Analyse geht das überhaupt nicht ein. Die Efficacy-Analyse ist, wie Herr Dr. Krejcy gesagt hat, komplettes hämatologisches Ansprechen, Normalisierung der drei wesentlichen Blutzellwerte bei gleichzeitiger Abwesenheit von Aderlass in den vorangegangenen drei Monaten. In diesem Assessment spielt das Schedule keine Rolle, das wir bei Bias in die eine oder in die andere Richtung eingeführt hätten.

Zum Zweiten, zu Ihrer Frage bezüglich des ASS, des Aspirins: Wir sind uns alle drei im Moment nicht schlüssig über Ihr Statement, dass 95 Prozent ASS abgesetzt hätten. Wir müssen das verifizieren; nach meiner Erinnerung ist das nicht so, sondern ist ASS allen Patienten zum überwiegenden Teil gegeben worden. Wir werden das überprüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, vielleicht können Sie noch einmal zu Ihrer Stellungnahme kommen. Sie schreiben da nicht, was Endpunkte sind, sondern Sie sagen: Haupttherapieziele sind Reduktion des Risikos für Thromboembolien, Kontrolle klinischer Symptome, Aufschub bzw. Vermeidung späterer Komplikationen etc. pp., jetzt einmal jenseits der Frage, wo dieser Endpunkt am Ende anzusiedeln ist. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Endpunkte sind genau so, wie Sie es gerade zitiert haben. Das größte Risiko sind zunächst thromboembolische Ereignisse. Wir müssen uns aber auch darüber im Klaren sein, dass die PV-Patienten inzwischen erfreulicherweise lange leben. Das heißt, wir brauchen eigentlich ohnehin Studien, die deutlich länger laufen. Insofern ist die Grundkonzeption der CONTINUATION-Studie auch sinnvoll, dass man sich nicht auf zwölf Monate konzentriert. Meines Erachtens hatten wir auch in der Stellungnahme sehr deutlich gemacht, dass wir auch hier nicht der Überzeugung sind, dass Laborwerte allein der geeignete Endpunkt sind, sondern es sind klinische Endpunkte.

Nun bleiben trotzdem die beiden anderen Punkte, grundsätzlich Symptomatik vom Patienten, Nachtschweiß, Pruritus; er wird durch ASS sicherlich nicht beeinflusst. Das Risiko, dass die Krankheit in eine Myelofibrose übergeht, wird damit auch nicht beeinflusst. Also, von unserer Seite aus: Wir können es nicht schönreden, uns wundern die Zahlen jedenfalls.

Wir haben gerade im leisen Kontakt zwischen uns gesagt: Ich glaube, wir kennen keinen von unseren Patienten, der nicht ASS oder ein anderes Antikoagulans bekommt; wir kennen das einfach nicht. Wenn das jetzt so wäre, dann hätten wir ein Problem; aber ich glaube, das muss man nachgucken. Herr Grießhammer hat mir gerade zugemurmelt, ja, er hat auch ein paar Patienten, die kein ASS kriegen; aber sie bekommen dann Globitocrel, weil sie ASS nicht vertragen oder ein Blutungsproblem hatten. Aber dass wir bei dieser Gruppe von Patienten, die wir natürlich als Risikopatienten für TE sehen, für thromboembolische Ereignisse, keine Antikoagulation machen, kennen wir eigentlich nicht. Deswegen ist, glaube ich, die kritische Frage, ob das wirklich so war. Es ist so, wie es ist, wenn das so ist.

Eine kurze Erweiterung müssen wir vielleicht trotzdem äußern, damit es nicht zu sehr zu einem AOP-Bashing ausartet. Wir als Kliniker haben schon eine Schwäche für diese Studie. Die Schwäche in der Studie kommt daher, so glaube ich, dass wir seit Jahrzehnten Interferon als Problem bei der Polycythaemia Vera haben, nicht weil es nicht wirkt, sondern weil wir es formal nicht haben. Insofern haben wir zunächst einmal schon eine Schwäche dafür, dass jemand eine randomisierte Studie macht, das international aufzieht und – das ist der zweite Punkt – antizyklisch ist. Sie haben wahrscheinlich mitbekommen, dass die beiden größten Interferon-Hersteller weltweit, Roche und MSD, im letzten Jahr angekündigt haben, sich aus diesem Markt zurückzuziehen. Das liegt daran, weil sie es für Hepatitis C nicht mehr verkaufen und Melanom und Nierenzellkarzinom nicht mehr damit behandeln. Das heißt, wir haben als zweite Schwäche, daran interessiert zu sein, dass solche Präparate weiterentwickelt werden.

Wir können die Studie überhaupt nicht schönreden, all die Schwachstellen sind uns völlig klar. Trotzdem haben wir eine gewisse Schwäche dafür, dass ein Präparat, die wir bisher als gleichwertig mit Chemotherapie klassifiziert haben, auch weiter klinisch erforscht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Nur, damit das auch klar ist: Ich habe bislang nicht den Eindruck, dass hier irgendjemand gebasht wird. Ich schreibe diesen Ausdruck auch Ihrer Vertrautheit mit diesem Gremium zu. Herr Kaiser hat kritische Fragen gestellt, und sie darf man stellen. Sie sagen ja selber: Schönreden ist etwas anderes. Dass der Versuch unternommen wurde, sehen wir alle. Die Frage lautet: Ist dieser Versuch ein tauglicher, oder muss man da eben möglicherweise noch etwas nachlegen? Methodische Fragen muss man stellen können, auch wenn die Fachgesellschaften Sympathie für den Unternehmer haben, weil er sich des Interferons annimmt, das andere spätestens jetzt nach Hepatitis C nicht mehr so auf der Rolle haben. – Herr Kaiser, nur noch einmal zu den 5 Prozent ASS, damit wir da Klarheit haben. Dann würde ich weitermachen.

Herr Dr. Kaiser: Das ist eine Auflistung, die im Studienbericht enthalten ist und die Sie selber auch in Modul 4 beschreiben, wo Sie sagen, dass nur zwei Patienten, 2,6 Prozent der dann fortgeführten, ASS bekommen haben. Die entsprechende Aufstellung im Studienbericht zu der PROUD-Studie spricht in beiden Gruppen, eben auch basierend auf der Vorgabe, die Sie in der Studie gemacht haben, von etwa 98 Prozent, eben all diejenigen, die ASS vertragen haben. Wie gesagt, der Unterschied entsteht auch dadurch. Ihn hätten Sie einfach heilen können – darauf zielten ja immer meine Fragen –, indem Sie das, was Sie für Ropeginterferon

vorgegeben haben – alle, die das vertragen können, sollen mit ASS behandelt werden –, genau in gleicher Weise für HU gemacht hätten. Diese Studie ist in vielen Ländern durchgeführt worden, hinsichtlich derer man sich fragen muss, wie dort der Versorgungsstandard ist. Wenn man sich dann überlegt, wie man die Studie interpretiert, dann muss man vielleicht für bestimmte Dinge sorgen. Das ist eben der Punkt, den Sie hier leider unterlassen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Müller und dann Frau Grell.

Frau Dr. Müller: Ich verlasse jetzt einmal die Diskussion zur Studie und zur Frage, wie viele Patienten im HU-Vergleichsarm in der Extensionsstudie tatsächlich mit ASS behandelt wurden. Ich denke, das wird zu klären sein.

Ich habe eine Frage an die DGHO, und zwar jetzt einmal mehr in folgende Richtung: Für welche Patienten brauchen Sie Ropeginterferon? In der Firstline empfehlen Sie es als gleichwertig mit Hydroxyurea, in der Secondline auch mit Ruxolitinib und Busulfan, was eine Sonderstellung hat. Für welche Patienten brauchen Sie es, und wie sehen Sie das mutagene und auch das teratogene Risiko – das wurde hier auch angesprochen –, also von Zweittumoren bzw. bei der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter? Letzte Frage: Wie viele Frauen oder wie viele Patientinnen betrifft das angesichts der Tatsache, dass das mittlere Erkrankungsalter mit über 60 Jahren recht hoch liegt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann. Oder Herr Professor Grießhammer? – Dann antworten Sie bitte.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich arbeite seit 30 Jahren mit PV-Patienten und darf jetzt vielleicht auf Ihre Frage antworten. Es ist bei uns so, dass wir bereits vor 20, 25 Jahren eine Studie mit dem konventionellen Interferon gemacht haben und eigentlich dieselben Probleme wie die Firma AOP hatten, dass die Studie irgendwann verwässert wurde und einfach nicht stringent durchgeführt werden konnte. Das liegt einfach daran, dass sich in dem HU-Arm, wenn Sie es mit HU vergleichen, eine gewisse Unschärfe etabliert. Aber nichtsdestotrotz war unsere Beobachtung seit 30 Jahren eigentlich immer, dass die Interferone wirksam sind, vor allem bei der PV, und dass etwa 40 Prozent der Patienten damit langfristig wirklich gut laufen. Um Ihre Frage zu beantworten: Deswegen hatten wir in die Leitlinien hineingeschrieben, auch lange vor der Zulassung, dass wir bei PV-Patienten, vor allem jüngeren Patienten damals, der Meinung sind, dass es eigentlich dem HU gleichwertig und in vielen Situationen überlegen ist.

Der Anteil der jungen Patienten steigt zunehmend, weil wir durch die molekulare Frühdiagnostik mit der Bestimmung der JAK-Mutation schlichtweg die Patienten etwa zehn bis 15 Jahre früher diagnostizieren als noch vor zehn Jahren, als diese Mutation in der Diagnostik noch nicht verfügbar war. Das führt zu Folgendem, um Ihnen ein Beispiel zu geben: Wir haben in meiner Uniklinik etwa 300 PV-Patienten, weil wir eben darauf spezialisiert sind, und davon sind etwa 100 unter 45 Jahren. Diese Patienten eignen sich aus Sicht der MPN-Studiengruppe, der ich angehören darf, hervorragend für das Interferon, insbesondere die Frauen – der Anteil liegt bei etwa 50 Prozent –, weil solche Dinge wie Schwangerschaft

anstehen. In der Schwangerschaft ist es eigentlich nur mit Interferon möglich, sozusagen diese Phase zu überwinden; da haben wir auch keine Alternative.

Es ist so, wie Herr Wörmann schon skizziert hat: Wir arbeiten schon länger mit den Interferonen. Die konventionellen waren nicht so gut, dann kamen das Pegasys und das PegIntron. Die Firmen haben einfach kein Interesse mehr, und insofern waren wir sehr dankbar, dass AOP sich da engagiert – nicht deshalb, weil wir mit AOP so verbunden sind, sondern weil wir mit den Patienten verbunden sind. Wir wissen eben – das ist der Punkt –, dass 40 Prozent der PV-Patienten, die behandelt werden, langfristig mit den Interferonen exzellent laufen, egal, was Sie da nehmen. „Exzellent laufen“ heißt eben, dass sie über zehn, 20 Jahre stabil eingestellt sind, ohne dass man irgendwie nachjustieren muss. Man kann zum Teil die Medikation absetzen. Das sehen wir mit Hydroxyurea nicht; das gibt es einfach nicht. Da passiert genau das, was Herr Kaiser richtigerweise angemerkt hat, dass bei den HU-Patienten so ein Schlendrian kommt, dann wird die Dosis reduziert, dann kommt die aus der Range, und das passiert einfach mit den Interferonen nicht.

Deswegen haben wir die Interferone in den Leitlinien als gleichwertig aufgenommen. Wir sind sogar der Meinung, dass es für manche Patienten eigentlich sogar besser ist, gerade für die jüngeren, die lange laufen. Da gibt es eben nur das Interferon; da haben wir nichts anderes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grießhammer. – Okay, Frau Müller, oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Sagen Sie vielleicht noch etwas zu den Zweittumoren? Darauf sind Sie in der Stellungnahme auch eingegangen, das andere Thema neben der Teratogenität.

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Die Problematik der Zweittumoren ist wirklich ein heftiges Thema. Wir wissen, dass die Polycythaemia Vera ohnehin eine Neigung zu Zweitkarzinomen hat; etwa 10 Prozent bekommen Zweitkarzinome, Mammakarzinome, Lymphome. Insofern ist das schon besorgniserregend. Wir sehen, dass mit Hydroxyurea eindeutig vermehrt Hautkarzinome auftreten – das ist das große Probleme bei Hydroxyurea –, vor allem eben Basaliome, lokale Plattenepithelkarzinome bei Sonnenexposition. Dieses Problem hatten wir bei dem Interferon definitiv nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grießhammer. – Okay, Frau Müller. – Dann Herr Wörmann ergänzend und dann noch einmal Herr Krejcy.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zu Hydroxyurea und Sekundärmaglinomen. Das ist ein schwieriges, riesiges Thema. Sie wissen möglicherweise, dass die zweite große Indikation die Sichelzellerkrankung ist. Patienten, die eine Sichelzellerkrankung haben, erleben unter einer niedrigen Dosis von Hydroxyurea deutlich weniger Sichelzellerkrisen. Die schwierigste Studie der letzten 15 Jahren ist in Afrika durchgeführt worden, das war eine Studie mit Babys. Da hat man Sichelzeller-Babys ab dem sechsten Monat niedrige Dosen Hydroxyurea in der Hoffnung gegeben, dass sie keine frühzeitigen zerebralen Symptome haben; sie haben bisher keine erhöhte Sekundärneoplasierate. Das heißt, es ist möglicherweise auch ein Thema speziell bei diesen Krankheiten mit sekundären Neoplasien und eine Dosisfrage, wobei die Dosis hier relativ hoch ist; insofern liegt es in dem Bereich, da es Sekundärneoplasien bewirkt. Wir würden aber nicht automatisch sagen, dass Hydroxyurea in jedem Falle in jeder Dosierung Sekundärneoplasien erhöht.

Frau Dr. Müller: Bei jeder Bevölkerungsgruppe ist wahrscheinlich auch die Haut anders empfindlich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Möglicherweise auch, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt nochmals Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Ich bin jetzt noch einmal der Frage bezüglich des Aspirins nachgegangen. Uns liegen jetzt hier zwar nicht alle Tabellen vor, aber im Studienreport der Dreijahresdaten ist klar festgestellt, dass von den 171 Patienten, also von beiden Gruppen zusammen, sowohl die Interferon-Gruppe als auch die Best-Available-Therapy-Gruppe, 94 Prozent der Patienten antithrombotische Therapien oder Plättchenaggregationsinhibitoren bekommen haben. Das ist das, was auch Herr Professor Wörmann vorhin schon angesprochen hat, dass also hier nicht unbedingt Aspirin, sondern eine andere Therapie gegeben wurde, um eben das thrombotische Risiko zu senken. Wie gesagt, 94 Prozent aller Patienten in der CONTINUATION-Studie bekamen eine antithrombotische oder die Plättchenaggregation hemmende Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, diesen Widerspruch müssen Sie dann auflösen, denn sowohl in Modul 4 als auch an anderer Stelle im Studienbericht haben Sie eine vollständige Aufstellung der Zusatztherapien zu HU vorgenommen, und da finden sich diese Angaben nicht, sondern 2 Prozent ASS. Ob es dann im Verlauf der drei Jahre dazu gekommen ist, ist ja dann erst einmal unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann müssten Sie das aber noch mal nachschauen und gegebenenfalls noch nachreichen, weil das schon eine der – –

Herr Dr. Kaiser: Potenziell kann das auch einfach bedeuten, dass irgendwann einmal im Verlauf dieser drei Jahre eine Therapie gegeben wurde. Das ist ja die Frage der Auswertung. Was Sie im Modul 4 beim Übergang beschrieben haben, ist: 2 Prozent der Patienten hatten nur ASS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe heute Morgen auch eine genommen. Okay. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe auch noch zwei Fragen. Die erste ist: Wie stehen Sie als pharmazeutischer Hersteller zur Anwendung in der Schwangerschaft? In Ihrer Fachinformation schreiben Sie, dass es nicht empfohlen wird. Reproduktionstoxizität ist beim Interferon seit langen Jahren bekannt.

Das Zweite ist. Sie hatten zu Recht ausgeführt, dass es im Hydroxyurea-Arm zwei akute Leukämien gab. Das ist ja das, was uns als Mediziner beunruhigt. Aber die EMA hat Ihnen den Orphan-Drug-Status trotzdem entzogen, weil Sie hier keine Daten geliefert haben, die ausreichend sicher zeigen, dass das zutrifft, was wir als Mediziner hoffen, nämlich dass die Interferone tatsächlich in der Langzeitverträglichkeit besser sind. Insofern verstehe ich jetzt Ihre Ausführung zum Advice nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ja, bitte schön, Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Das waren jetzt mehrere Fragen. Ich darf vielleicht zuerst einmal auf die Reproduktionstoxizitätsstudien zurückkommen. Wir haben keine zusätzlichen Studien gemacht; sie wurden auch von der EMA nicht verlangt.

Bezüglich der Schwangerschaft möchte ich im Weiteren an die Kliniker weitergeben. Wir als Firma können natürlich die Substanz nicht in der Schwangerschaft empfehlen. Es ist nicht in den Kontraindikationen gelistet. Es ist allerdings auch in der SmPC drin, dass es nicht empfohlen wird. Aber, wie gesagt, den klinischen Kommentar werden wir dann nachher noch hören, weil ein Interferon die einzige Substanz ist, die derzeit überhaupt in der Schwangerschaft angewendet werden kann, wenn es wirklich einer Therapie bedarf.

Zu Ihrer dritten Frage bezüglich des Orphan-Drug-Status: Wir haben aus strategischen Gründen den Orphan-Drug-Status zurückgezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kliniker, Schwangerschaft und dann Frau Grell Nachfrage zum Orphan.

Herr Prof. Dr. Griebhammer (DGHO): Zur Schwangerschaft wird sich sicherlich keine Firma äußern, das ist völlig klar. Man muss ja sehen, dass das eine absolute Nischenindikation ist. Aber der Punkt ist eben, dass diese Frauen in der Schwangerschaft das Problem haben – wir würden nur solche behandeln, die vorher Thrombosen hatten –, dass sie dann quasi gar kein Medikament hätten, um den Hämatokrit zu kontrollieren, und das in einer Situation, bei einer Schwangerschaft, in der auch normalerweise das Thromboserisiko um das Zehnfache erhöht ist.

Wir sind jetzt gerade am Sammeln von Daten über die Sicherheit von Interferon, insbesondere zum pegylierten Interferon. Aber da muss man ganz klar sagen, dass wir jetzt weltweit nur 100 Schwangerschaften mit pegyliertem Interferon gesammelt haben. Da kann man natürlich überhaupt nichts über Sicherheit sagen. Aber so ist das nun einmal bei seltenen Erkrankungen: Da kommt man sehr schnell auf den Punkt, an dem man dann von Erfahrung redet. Der Punkt ist eben ganz klar, dass solche Patientinnen, die vorher schon schwere Thrombosen hatten, Pfortaderthrombosen oder schwere arterielle Thrombosen, während der Schwangerschaft eine Kontrolle brauchen, und da bleibt quasi nur das pegylierte Interferon übrig. Ich habe in den 30 Schwangerschaften, die ich bisher betreut habe, überhaupt keine Probleme gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griebhammer. – Nachfrage Frau Grell zum Orphan-Status.

Frau Dr. Grell: Im öffentlichen Bewertungsbericht zum Orphan steht, dass er Ihnen entzogen wurde, nicht dass Sie Antrag gestellt haben, dass Sie ihn zurückgezogen haben. Dann lese ich den wohl nicht richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Ich kann jetzt diese Quelle, die Sie genannt haben, nicht verifizieren. Ich war aber in dem Prozess persönlich involviert und kann bestätigen, was Herr Dr. Krejcy gesagt hat: Der Orphan-Drug-Status wurde uns nicht entzogen, sondern die Substanz war

Orphan-designated, und wir haben nach der Zulassung aus strategischen Gründen diesen Antrag zurückgezogen und haben somit auch keinen Orphan-Drug-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage zur Erhebung der Symptome, die Sie teilweise in dem Endpunkt „Hämatologisches Ansprechen“ verwendet haben. Ich habe das so verstanden, dass Sie sie anhand der MedDRA-Bibliothek erhoben haben. Mir ist aber nicht klar geworden, ob das post hoc oder präspezifiziert erfolgt ist, ob das im Rahmen der Nebenwirkungserhebungen oder aus den Krankenakten erfolgt ist, ebenso, wie sie zu Nebenwirkungen abgegrenzt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Ja, das ist ein umfangreicher Katalog. Die Erfassung dieser Symptome und Anzeichen, die zu diesem einen kombinierten Endpunkt beigetragen haben, erfolgte anhand einer Liste von Preferred Terms, die auf eine Publikation zurückgehen, die wir auch genannt haben. Die Erfassung der Endpunkte erfolgte im Rahmen des Arzt-Patienten-Kontakts in der Studie im Rahmen der Nebenwirkungserfassung, wenn Sie so wollen, und war von Anfang an geplant.

Geändert wurde zwischen der PROUD-PV, also in den ersten zwölf Monaten, und der CONTINUATION-PV, dass auch Verbesserungen in die Bewertung eingingen. In den Daten, die wir dann für die kombinierten Endpunkt im Dossier dargestellt haben, wurde retrospektiv das Kriterium auf alle Daten angewendet. Das heißt, in die Auswertung sind sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen eingegangen. Die Preferred Terms, die dazu herangezogen wurden, sind diejenigen, die genau für krankheitsbezogene Zeichen und Symptome vordefiniert waren und deshalb angewendet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Reicht das, Herr Kuhn? – Ja. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ein kurzer Kommentar dazu; aber ich habe auch noch zwei konkrete Fragen. Bedeutet „in Kenntnis der Daten“, dass da post hoc noch etwas an dieser Erfassung geändert worden ist? Der statistische Analyseplan für die CONTINUATION-Studie ist ja auch erst finalisiert worden, als die Daten für die PROUD-Studie schon feststanden und ausgewertet worden waren, also nicht vorab und in Unkenntnis der Daten, sondern als man die PROUD-Daten schon kannte.

Ich habe noch zwei konkrete Fragen. Die erste Frage ist: Warum sind die Daten zu dem Vergleichsarm, wenn sie doch aus Ihrer Sicht so wichtig sind, in der Fachinformation nicht enthalten? Die Informationen zur CONTINUATION-Studie beziehen sich in der Fachinformation allein auf Ropeginterferon. Vielleicht folgt das der Diskussion der Onkologie-Arbeitsgruppe bei der EMA, die ja beschreibt, dass – das ist jetzt wörtlich von der Onkologie-Arbeitsgruppe – aufgrund des Selektions-Bias und diverser Post-hoc-Definitionen hier eine Nichtunterlegenheit auch auf lange Sicht eigentlich mit den CONTINUATION-Daten noch nicht nachgewiesen ist. Die sprechen auch noch nicht mal von Überlegenheit, sondern sogar von Nichtunterlegenheit; denn das war ja das Problem der PROUD-Studie, dass da auch die Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen worden ist. Meine erste konkrete Frage: Geht das

darauf zurück, dass Sie die Daten für die Fachinformation nicht für wichtig hielten, oder war das eine Eingabe der EMA, dass die so nicht auftauchen sollen?

Die zweite Frage ist: Wir haben am Anfang sehr viel über die CONTINUATION-Studie geredet. Wir haben in der Dossierbewertung eine inhaltliche Unvollständigkeit für die PROUD-Studie festgestellt, weil Sie teilweise Daten nicht ausgewertet haben. Außerdem haben Sie in den Stellungnahmeverfahren diese inhaltliche Unvollständigkeit nicht aufgelöst. Warum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (AOP): Ich fange am Ende an. Die Unvollständigkeit bezieht sich auf die Subgruppenanalysen der PROUD-PV, die Sie vermisst haben und zu Recht vermisst haben, weil wir nach wie vor der Meinung sind, wie wir dargelegt haben, dass die Langzeitdaten hier erfolgreich sind und den eigentlichen Wert der Therapie darstellen und insofern die punktuelle Bewertung nach zwölf Monaten nicht sinnvoll ist. Da sahen wir uns auch durch das Beratungsergebnis des G-BA unterstützt, der gesagt hat, speziell Langzeitdaten seien hier relevant. Deshalb haben wir diese Analysen jetzt im Stellungnahmeverfahren auch nicht mehr angestellt und nachgereicht, bis auf die Subgruppenanalysen, die im Studienbericht sowieso enthalten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erste Frage. – Bitte, Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Noch zum ersten Teil der Frage: Im EPAR ist noch einmal unterstrichen, wie wichtig die Langzeitdaten sind, die Dreijahresdaten, und die EMA hat die Dreijahresdaten auch begutachtet und gesehen, dass wirklich diese Therapie Interferon nur nach diesen Daten beurteilt werden kann, weil Interferon eine Langzeittherapie ist. Dazu, warum dann in der SmPC nur unsere Daten enthalten sind, kann ich keine Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das muss man so zur Kenntnis nehmen. Aber vielleicht zu Ihrem ersten Teil: Ja, die EMA stellt im EPAR fest, dass für eine Bewertung von Ropeginterferon wichtig ist, dass man es eigentlich länger beobachten muss. Sie stellen aber nicht fest, dass man hieraus den Nachweis einer Überlegenheit – denn das ist ja Ihre Schlussfolgerung, die Sie ziehen, und über die reden wir heute so zentral – ableiten könnte. Ich habe gerade zitiert, was die Arbeitsgruppe beschrieben hat, dass man aufgrund des Selektions-Bias, den wir ja mehrfach diskutiert haben und der in der Studie angelegt war, eben noch nicht einmal den Nachweis einer Nichtunterlegenheit über die Langzeitdaten durch die CONTINUATION-Studie sehen kann. Die EMA beschreibt, dass sich noch eine Veränderung in der Response unter Ropeginterferon bei einer längeren Beobachtung zeigt; das ist völlig richtig. Das ist aber nicht Gegenstand der hiesigen Betrachtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klade.

Herr Dr. Klade (AOP): Wir gehen mit Ihren methodischen Ausführungen weitgehend konform. Nicht konform gehe ich hinsichtlich der Aussage, dass es einen Selektions-Bias tatsächlich gibt. Wir haben aus unserer Sicht alle denkbaren Analysen gemacht – das ist auch in der Stellungnahme ausführlich dargelegt –, um die Daten abzuklopfen, um zu verifizieren, ob es

einen Selektions-Bias gibt oder nicht. Wir haben keinen wesentlichen Selektions-Bias gefunden. Wir haben aber auch nicht 2 Prozent Aspirin gefunden, sondern 96 Prozent.

Das war eigentlich das, was ich hier noch einmal klarstellen wollte. Aus unserer Sicht hat die Studie zwar ein Verzerrungspotenzial; es ist aber in den Daten kein so starkes Selektions-Bias manifestiert, dass man sie nicht bewerten könnte. Insbesondere sind die Effekte, die wir sehen, so groß, dass sie das Verzerrungspotenzial aus unserer Sicht deutlich übersteigen, denn wir haben ab dem zweiten Jahr Response-Raten von 70 Prozent versus 50 Prozent, und wir glauben nicht, dass das durch einen möglichen Selektions-Bias so stark beeinflusst werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will an der Stelle noch einmal daran erinnern: Herr Kaiser hat zwei Fundstellen aus dem vorgelegten Dossier benannt, aus denen sich die Vermutung ableiten lässt, dass im Vergleichsarm nur im einstelligen Prozentbereich ASS oder vergleichbare Wirkstoffe gegeben wurden. Wenn Sie die andere Zahl haben im Mittel, dann müssten Sie uns das noch binnen einer Woche nachreichen, weil wir das bislang nicht gefunden haben. Das sage ich nur, damit es nicht in Vergessenheit gerät. – Jetzt habe ich noch Herrn Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Bei meiner Frage würde ich gern zu einer Aussage zurückkommen, die Herr Banik oder Herr Klade vorhin getätigt hat. Da ging es um die Thromboembolien als Endpunkt. Sie hatten, so erinnere ich mich, ausgeführt, dass die EMA Ihnen davon abgeraten habe, die Thromboembolien in der Studie als Endpunkt zu erheben. Ich weiß nicht, ob sich das auf den primären oder nur auf einen sekundären Endpunkt bezieht. Jetzt ist aber doch festzustellen – Herr Wörmann hat das vorhin auch ausgeführt –, dass die maßgeblichen klinischen Therapieziele bei der Erkrankung – Vermeidung von Thromboembolien, Verbesserung der Fatigue beispielsweise – von Ihnen in der Studie nicht erhoben wurden, genauso wenig wie Patient Reported Outcomes oder die Lebensqualität, wenn man mal von EQ-5D VAS absieht. Können Sie erstens die Gründe, die die EMA oder auch Sie dazu veranlasst haben, hier thromboembolische Ereignisse nicht einmal als sekundären Endpunkt zu erheben, noch einmal ausführen? Können Sie zweitens sagen, warum Sie hier keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Zu Ihrer ersten Frage zu thromboembolischen Events: Es ist richtig, das ist ein wichtiger Parameter in der Erkrankung PV. Zum Thema Endpunkt ist es so, dass die thromboembolischen Events sehr selten auftreten, in ungefähr 2 Prozent der Fälle, und daher als Endpunkt nicht geeignet sind. Wir haben die thromboembolischen Events natürlich im Rahmen unserer Safety-Analyse erhoben, und daher haben wir die Daten auch. Aber wir konnten sie nicht als Endpunkt für diese Studie haben.

Es gibt auf der europäischen Ebene sehr viele Diskussionen, ob man eine Studie auflegen kann. Erst im letzten Jahr gab es dazu einen Konsensus-Report, worin gesagt worden ist: Eine Studie in der PV mit den thromboembolischen Events als Endpunkt scheint nicht machbar. Es sei noch einmal gesagt: Wir haben die thromboembolischen Events im Rahmen unserer Studie erhoben, im Rahmen der Safety-Analyse.

Zu Ihrer zweiten Frage bezüglich Symptomen. Das wurde vorhin schon angesprochen. Wir haben die Symptome zusammen mit den Complete hematological Responses erhoben. Wir haben diesbezüglich also einen primary Endpunkt, und auch die Fatigue-Daten sind im Dossier zu sehen, wobei es keinen Unterschied zwischen Hydroxyurea und Interferon gab.

Bezüglich des von Ihnen angesprochenen weiteren Symptomassessments: Wir konnten das MPN-spezifische Assessment Tool, das MPN-SAF, zu diesem Zeitpunkt nicht verwenden, weil es zu dem Zeitpunkt nicht in allen Sprachen unserer Studienländer verfügbar war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Herr Kuhn? – Nachfrage, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Es ist keine Nachfrage, sondern eine Frage an die Kliniker: Können Sie die 2 Prozent VTE ungefähr bestätigen, oder widerspricht das Ihrer Erfahrung?

Herr Prof. Dr. Grießhammer (DGHO): Ja, das kann ich bestätigen. Es ist wirklich so, dass Sie die Unterschiede mittels einer Studie mit 200, 300 Patienten nicht nachweisen können. Wir haben das einmal vor ein paar Jahren berechnet. Das sind Ereignisraten von etwa 1,2 Prozent Thrombosen pro Patient und Jahr. Um da einen Unterschied nachzuweisen, brauchen Sie etwa 1.000 Patienten pro Arm in einer Studie, also 2.000 Patienten. Das ist völlig unrealistisch, weshalb wir das schon vor Jahren auf der akademischen Ebene aufgegeben haben. Also, man kann das in einer Studie leider nicht nachweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grießhammer. – Jetzt habe ich noch Herrn Wenzel, PatV.

Herr Wenzel: Ich habe zwei Fragen. Eine Frage richtet sich noch einmal an den Unternehmer: Habe ich das eben nicht mitbekommen? Hatten Sie zur Frage von Herrn Kuhn zur Lebensqualitätserhebung etwas gesagt, oder habe ich es nicht verstanden? Werden die Daten eigentlich jetzt in der CONTINUATION-Studie erhoben, also außerhalb des EQ-5D?

An die Experten habe ich ebenfalls noch eine Frage. Es wurde auch die molekulare Remission erhoben, und diesbezüglich zeigen sich hier auch Vorteile. Die Frage an die Experten: Korreliert der Rückgang der Mutation, also die molekulare Remission, mit patientenrelevanten Endpunkten, das heißt mit Symptomen? Spürt der Patient eigentlich etwas davon?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Krejcy.

Herr Dr. Krejcy (AOP): Zur ersten Frage: Die erkrankungsspezifischen Symptome werden im Rahmen der CONTINUATION-Studie weiterhin erhoben. Der MPN-SAF, der bei anderen Studien mit anderen Substanzen verwendet wurde, wird bei uns nicht erhoben, weil wir dazu keine Baseline hätten; wir können das jetzt im dritten Jahr natürlich nicht einführen. Wie ich schon eingangs erwähnt habe, war dieses Tool damals noch nicht validiert und stand in den Sprachen unserer Länder nicht zur Verfügung; darum ist es nicht eingeführt worden. Aber wir werden, um das noch einmal zu sagen, natürlich die Symptome der Erkrankung weiterhin erheben.

Herr Wenzel: Was ist mit der Lebensqualität?

Herr Dr. Krejcy (AOP): Wir haben nicht geplant, ein weiteres Tool hier einzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zu den Äußerungen eben: Wir denken natürlich, dass thromboembolische Ereignisse wichtig sind. Aber man kann eine Studie nicht auf thromboembolische Ereignisse powern. Das heißt nicht, dass sie nicht erhoben werden, auch im Rahmen von Composit Endpoints.

Der Punkt mit der molekularen Remission ist extrem spannend, vor allem, weil man hier vielleicht das Grundprinzip von Interferon bestätigen kann, dass es wirklich zur Eradication des entscheidenden krankheitsauslösenden Klons im Knochenmark führen kann. Das ist trotzdem im Moment interessant und nicht relevant. Das heißt, wir machen im Moment die Erhebung. Es ist wahnsinnig spannend, zu gucken, dass man hier vielleicht ein kausal wirksames Agens in der Hand hat, aber wir richten uns nicht in dem Monitoring der Therapie danach. Das heißt, die Höhe ist nicht entscheidend dafür, ob wir eine andere Therapie einleiten, ob man beispielsweise bei jungen Leuten eine Transplantation oder so etwas sieht. Das wird im Moment beobachtet. Es ist also spannend, und insofern passt es wunderbar hier herein; aber es ist zum jetzigen Zeitpunkt trotzdem Wissenschaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser zur Äußerung „es ist interessant, aber nicht relevant“. Das schreibe ich mir sofort auf.

Herr Dr. Kaiser: Ja, insbesondere auch noch einmal zusätzlich zu „es ist gerade Wissenschaft“ kurz eine Einschätzung zu den uns vorgelegten Unterlagen und zum Eingangsstatement: Sie hatten ja beschrieben, dass im Grunde genommen die JAK2-Allel-Last sowohl mit höherer Transformation als auch mit höherer Thromboserate korreliert. Sie hatten ein paar Unterlagen vorgelegt. Ich bringe nur zwei Zitate daraus.

Sie haben eine Studie als ganz primäre Sache vorgelegt; da zeigt sich ein Unterschied bei der Transformation, aber keinerlei Korrelation bei der Thromboserate. Zudem haben Sie ein neueres Review vorgelegt, ein unsystematisches; da heißt die Schlussfolgerung am Ende: Die Daten zur Transformation, bezogen auf die JAK2-Allel-Last, sind widersprüchlich. Ich glaube also, dass es deswegen ganz wichtig wäre, sich diesem Thema tatsächlich einmal systematisch zu widmen und die vorhandenen Informationen auszuwerten, insbesondere aber – alle diese Unterlagen haben das nämlich nicht gemacht – nicht auf die JAK2-Allel-Last zu Baseline zu schauen, sondern danach, was bei einer Langzeitbehandlung – Sie haben gerade von 30 Jahren Erfahrung, Sie haben von Registerdaten gesprochen – aufgrund einer Veränderung der Allel-Last passiert. Das ist ja die relevante Frage, die wir hier beantworten müssen, und das adressieren alle von Ihnen hier vorgelegten Unterlagen eben überhaupt nicht. Da muss man also systematisch herangehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Krejcy, und dann würde ich auch langsam Schluss machen, bevor wir jetzt Habilitationen oder sonstige Dinge planen. – Laufen die schon, Herr Wörmann?

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Ja, die laufen schon!)

– Okay, dann bin ich beruhigt. – Bitte.

Herr Dr. Klade (AOP): Nur ganz kurz zum Thema JAK2-Last. Wir haben uns die JAK2-Last im Rahmen unserer Studie sehr genau angeschaut und diese Last regelmäßig gemessen. Hierbei haben wir einen signifikanten Unterschied gesehen, nämlich eine lang andauernde und auch effektive Absenkung der JAK2-Last, die so weit gegangen ist, wie bereits ausgeführt, dass wir Patienten in den nicht detektierbaren Bereich bekommen haben, was dann wesentlich ist, wenn man an ein Absetzen der Therapie denkt. Wir sind jetzt bei acht Patienten, deren Werte unter dem detektierbaren Bereich sind. Es ist, wie gesagt, ein ganz wesentlicher und auch patientenrelevanter Effekt, wenn die Therapie abgesetzt werden kann und man in weiterer Folge vielleicht an eine Heilung der Erkrankung denken darf.

Es ist richtig, dass es sehr viele Studien gibt, die sich das angeschaut haben, sowohl was die Progression betrifft, als auch was die thromboembolischen Events und die Korrelation zur JAK2-Last betrifft. Bezüglich Progression gibt es eine Studie von Passamonti, die wir auch beigelegt haben, die klar zeigt, dass es hier bei höheren Werten der JAK2-Last zu einem höheren Risiko einer Myelofibrose kommt. Es gibt hier mehr Daten für die thromboembolischen Events. Da gibt es natürlich auch richtigerweise die eine oder andere negative Studie, aber wie man auch am letzten ASH sehen konnte, ist das ein Topic, das eine ganz wesentliche Rolle spielt. Die Information vermehrt sich, dass hier eine klare Korrelation zwischen der Ursache der Erkrankung, also der JAK2, und thromboembolischen Events als auch Progression zur Myelofibrose zustande kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Klade, und dann würde ich Schluss machen wollen. – Herr Klade, bitte.

Herr Dr. Klade (AOP): Vielen Dank. – Eine ganz kurze Ergänzung von meiner Seite: Ich möchte Herrn Kaiser völlig recht geben, dass es hier an prospektiven Studien fehlt, und genau das machen wir. Ich habe in meinem Eingangsstatement ausgeführt, dass wir uns dazu committed haben, das PROUD- und CONTINUATION-PV-Studienprogramm bis 2023 weiterzuführen. Wir sind jetzt sozusagen in der Phase, genügend Patienten in eine vollständige hämatologische und vollständige molekulare Remission zu überführen. Wir gehen davon aus, dass wir wahrscheinlich im Laufe dieses oder des nächsten Jahres etwa 20 oder mehr Patienten haben werden, die solche Kriterien erfüllen, die eine Absetzstudie erlauben. Wir werden dann diese Therapie-Absetzstudie durchführen und damit hoffentlich zeigen, dass das Ropoginterferon eine Substanz ist, mit der zumindest ausgewählte Patienten für einen gewissen Zeitraum – wir hoffen, einige Jahre – frei von Therapie sein werden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Klade. – Jetzt habe ich noch Frau Grell, und dann würde ich die Rednerliste schließen.

Frau Dr. Grell: Eine Frage an Herrn Wörmann und Herrn Gießhammer: Würden Sie zum jetzigen Zeitpunkt absetzen, wenn der JAK-Status entsprechend wäre?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gießhammer, Herr Wörmann? – Oh, man lässt sich gegenseitig den Vortritt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das ist das, was wir eben gesagt haben: Wir würden das im Moment beobachten. Wenn es wirklich eine Patientin wäre, bei der das so ist, muss es gute Gründe geben: Vielleicht wird Hydroxyurea nicht vertragen, Schwangerschaft

oder so etwas, und wir brauchen eine molekulare Remission. Dann würde ich mich selbst in der Schwangerschaft wohler fühlen, dann abzusetzen. Insofern kann es eine Bedeutung haben. Wir haben gerade eine 30-jährige Biologin, bei der wir genau das diskutieren. Dann würde es mehr zusätzliche Informationen geben. Aber das auch noch annähernd in Richtung Leitlinien zu geben, ist weit entfernt.

(Herr Prof. Dr. Grießhammer [DGHO] nickt.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grießhammer scheint sich dem anzuschließen; er ergreift jedenfalls das Wort nicht mehr. – Okay. Dann haben wir das. Ich habe keine weiteren Fragen mehr auf meiner Liste notiert. – Dann gebe ich dem pU noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenfassend die letzte anderthalb Stunde darzustellen. – Herr Dr. Bindeus.

Herr Dr. Bindeus (AOP): Vielen Dank für die sehr rege Diskussion, die wir mit Ihnen geführt haben, und diesen Dialog. Ich fasse das nun aus unserer Sicht zusammen.

Mit Ropeginterferon gibt es einen neuartigen Wirkstoff und somit auch das erste und einzige zugelassene Präparat mit einer ursächlichen Wirkung in dieser seltenen Indikation Polycythaemia Vera. Die Polycythaemia Vera ist ein seltener und langfristig zu therapierender Blutkrebs. Hierbei werden zu viele Blutzellen gebildet, die in der Folge die Probleme bei den Patienten bereiten. Die Ursache ist auch bekannt; es ist ein mutiertes Janus 2-Gen in einer blutbildenden Stammzelle, die im Knochenmark steckt. Für Patienten, die an einer Polycythaemia Vera leiden, bedeutet das, dass sie oft Jahre oder Jahrzehnte mit dieser Grunderkrankung leben und langfristig eine blutzellreduzierende Therapie benötigen bzw. von dieser profitieren.

Ropeginterferon bietet in der langfristigen Perspektive – damit meinen wir an diesem Punkt die Dreijahresdaten – bessere Ergebnisse und noch einzigartige Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Hydroxyurea, und dies, ohne in dem Verdacht zu stehen, kanzerogen zu sein, leukämogen zu sein oder auf weitere Krebse hinzuleiten. Ropeginterferon bietet in der langfristigen Therapie dauerhafte Kontrolle der Blutwerte mit einer sehr guten Chance, vom Aderlass freizukommen; das sehen wir auch als patientenrelevant an. Es bietet die Chance einer molekularen Remission. Damit ist das Zurückdrängen der Ursache der Erkrankung bis unter die Nachweisgrenze und somit das vermutlich aus unserer Perspektive und hoffentlich auch für Patienten und Therapeuten Wichtigste gemeint, nämlich die zukünftige Möglichkeit, eine zellreduzierende Therapie abzusetzen bzw. von einer funktionellen Heilung zu sprechen. Wir meinen, für den einzelnen Patienten und die einzelne Patientin abseits von Statistik und Auswertung bedeutet dies einen dramatischen Effekt für den einzelnen, die einzelne Betroffene.

Von Herrn Professor Grießhammer und auch Herrn Professor Wörmann hörten wir auch über den Stellenwert des Interferons, insbesondere auch zukünftig von Ropeginterferon in der Behandlungslandschaft der Polycythaemia Vera.

Den Herausforderungen im klinischen Entwicklungsprogramm, wie sie einem vor allem bei seltenen Erkrankungen und bei der Entwicklung von Substanzen in der klinischen Phase begegnen, sind wir offen begegnet. Wir haben Ihnen die Gründe dargelegt, weshalb wir methodologisch die Validität der Dreijahresdaten als gegeben erachten. Aber noch viel wichtiger, blickend auf die Ergebnisse nach drei Jahren: Wir sehen, dass sich hier eindeutig

Vorteile für das Ropeginterferon abbilden. Vor allem aus der klinischen Perspektive sind nur langfristige Daten in dieser langwierig angelegten Erkrankung relevant. Alles in allem sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen für dieses Präparat, für Ropeginterferon.

Wir wünschen Ihnen von unserer Seite einen schönen Tag und sagen noch einmal ein herzliches Dankeschön für diese Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bindeus, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir die Anhörung zu Ropeginterferon alfa-2b an dieser Stelle beenden.

Wir werden das, was jetzt diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Wir bekommen von Ihnen noch die ASS-Daten, und dann werden wir das selbstverständlich auch noch zur Grundlage unserer Bewertung machen. Danke, dass Sie da waren. Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:32 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-139 Ropeginterferon alfa-2b

Stand: August 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ropeginterferon alfa-2b [zur Behandlung der Polycythaemia vera]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Allogene Stammzelltransplantation (für ausgewählte Patienten)
- Phlebotomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
- Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet) (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 15. Oktober 2015)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ropeginterferon alfa-2b ATC-Code BESREMI®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Besremi ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung.
Hydroxycarbamid L01XX05 z.B. Litalir®	Behandlung von Patienten mit essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen. (FI Litalir®, Stand: Juli 2015)
Ruxolitinib L01XE18 Jakavi®	Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind. (FI Ruxolitinib®, Stand: April 2017)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	4
Indikation:	4
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews	7
Leitlinien.....	13
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	13
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Anhang:	18
Literatur:.....	18

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Polycythaemia vera durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.07.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 92 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 5 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

- indiziert bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Behandlung der Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
bid	zweimal täglich
BSC	best supportive care
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DVT	tiefe Venenthrombose
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status (Index zur Lebensqualität)
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HCT	Hämatokrit
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HU	Hydroxyurea oder Hydroxycarbamid
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INF	Interferon
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PV	Polycythaemia vera
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [1]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. (neues Anwendungsgebiet) vom 15. Oktober 2015</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2015): Jakavi® ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Polycythaemia vera, die resistent oder intolerant gegenüber einer Therapie mit Hydroxyurea sind, ist:</p> <ul style="list-style-type: none">- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien; gegebenenfalls kommt auch eine Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea in Frage. <p><i>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
---	--

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2016 [4]. pCODR Final Clinical Guidance Report - Ruxolitinib (Jakavi) for polycythemia vera</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of ruxolitinib (Jakavi) compared with standard therapy in adult patients with polycythemia vera (PV) who are resistant or intolerant to hydroxyurea (HU).</p> <ul style="list-style-type: none"> • What type and degree of resistance and intolerance to HU would be considered in order to support a switch in treatment to ruxolitinib? <p>Note: Supplemental Questions most relevant to the pCODR review and to the Provincial Advisory Group (PAG) were identified while developing the review protocol and are outlined in section 7.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients (≥ 18 years) with original diagnosis of PV and resistance or intolerance to HU (excludes patients who have transformed to myelofibrosis)</p> <p>Intervention: Ruxolitinib 10 mg bid (starting dose) to a maximum of 25 mg bid (minimum of 5 mg daily)</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard therapy can include the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cytoreductive agents: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HU (at a tolerated dose likely to provide benefit) ▪ Interferon ▪ Anagrelide ▪ Immunomodulators (e.g., lenalidomide, thalidomide), ▪ Busulfan ▪ Pipobroman ▪ Chlorambucil ▪ Phosphorus-32 ○ Aspirin ○ BSC (e.g., phlebotomy as needed, medications for symptom control) <p>Endpunkt: Response rate, HCT control/frequency of phlebotomy, Spleen volume reduction, Hematologic response/remission, Proportion of patients achieving durable response, Control of symptoms (e.g., pruritus, systemic symptoms, sweats, weight-loss), Adverse events including thrombotic events and flare (of spleen size and blood counts upon drug withdrawal or interruption), HRQoL</p> <p>Suchzeitraum: August/September 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p>

Qualitätsbewertung der Studien: SIGN-50 Checklists applied as a minimum standard

- Ergebnisdarstellung

Studieneigenschaften

- one ongoing, open-label randomized phase III study (RESPONSE) included
- examining the use of ruxolitinib (n=110) versus standard therapy (n=112) in patients with PV who had an inadequate response to or had unacceptable side effects from HU

Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015;372(5):426-35.

- definitions of HU resistance and intolerance used in the RESPONSE trial:

Table 4: Definitions of hydroxyurea resistance and intolerance used in the RESPONSE trial. ¹⁹		
Criteria Used	Definition of Resistance	Definition of Intolerance
Modified ELN	An inadequate response to HU was defined as a dose \geq 2g/day or a maximum tolerated dose < 2g/day resulting in at least 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Need for phlebotomy to maintain HCT < 45% • PLT count > 400 x 10⁹/L • Failure to reduce splenomegaly extending > 10cm below the costal margin by > 50%, as measured by palpation 	Unacceptable side effects from HU were defined as at least 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • ANC < 1.0 x 10⁹/l • PLT < 100 x 10⁹/l or Hb < 100 g/L (i.e., 10 g/dl) at the lowest dose of HU required to achieve a response. • Presence of leg ulcers or other unacceptable HU-related non-hematologic toxicities (such as mucocutaneous manifestations, GI symptoms, pneumonitis, or fever on any dose of HU), defined as CTCAE grade 3-4 or > 1 week of CTCAE grade 2, permanent discontinuation of HU, interruption of HU until toxicity resolved, or hospitalization due to HU toxicity.
Abbreviations: ANC - absolute neutrophil count; CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0; ELN - European LeukemiaNet; Hb - hemoglobin; HCT - hematocrit; HU - hydroxyurea; PLT - platelet.		

- choice of standard therapy was at the discretion of the investigator, could include any of the following single-agent regimens: HU (at a dose that did not cause unacceptable side effects), interferon alpha (INF-a) or pegylated INF-a, pipobroman, anagrelide, immunomodulators such as lenalidomide or thalidomide, or no medication
- all patients in both arms received low dose aspirin unless it contraindicated
- crossover to ruxolitinib at or after week 32 for patients randomized to standard therapy permitted
- primary outcome: composite response endpoint including the proportion of patients who achieved both HCT control and a reduction in spleen volume of \geq 35%, as assessed by either MRI

or CT imaging, at week 32

- Key secondary endpoints included: duration of primary response at week 48, complete hematological response (CHR) at week 32, symptom reduction, and quality of life (QOL) measured using the EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 where a 10-point change in score from baseline to week 32 was considered the minimally important difference (MID)

Potential limitations and sources of bias

- open-label design (investigators and patients not blinded to treatment assignment)
- risk of performance bias is of particular concern as 59% of patients in the standard therapy arm received HU, a treatment they knew they were intolerant or resistant to
- high percentage (87.5%) of patients discontinued treatment due to lack of efficacy (expected outcome)
- longer term efficacy and safety of ruxolitinib is limited to an abstract with outcomes reported up to 80 weeks
- high-level of crossover (also limits the assessment of longer-term outcomes)
- three amendments were made to the protocol, first resulted in significant changes to the inclusion criteria
- standard therapy arm included several different treatment regimens, which may not be considered standard of care in some Canadian jurisdictions

Stichprobenbeschreibung

- median age was 60 years (range, 33 to 90 years)
- majority had an ECOG PS of 0 (69%)
- 54.1% and 45.9% of all patients had unacceptable side effects from or inadequate response to HU
- median duration of previous HU therapy: 3.1 and 2.8 years in the ruxolitinib and standard therapy groups
- most common initial therapy: HU (59%), no medication (15%), and INF (12%)
- median duration of standard therapy: 34 weeks
- 96 (86%) patients assigned to standard therapy crossed over to the ruxolitinib arm (mainly at week 32, or shortly after)

Efficacy

- trial is ongoing, median duration of ruxolitinib 34 weeks at week 32, 81 weeks at week 48 and 111 weeks at week 80
- composite response rate at week 32 was 20.9% versus 0.9% in the ruxolitinib and standard therapy arms, respectively (OR=28.6, 95%CI: 4.5-1206, p<0.001)
- duration of primary response at week 48: 19.1% versus 0.9% in the ruxolitinib and standard therapy arms (OR=26.11, 95%CI: 3.98-1080, p<0.0001)

- Complete hematological response (CHR): 24% versus 9% in the ruxolitinib and standard therapy arms (OR=3.35, 95%CI: 1.43-8.35, p=0.003)
- EORTC MD achieved in 46% and 10% of patients in the ruxolitinib and standard therapy arms
- 50% reduction in the total symptom score was observed in 49% and 5% in the ruxolitinib and standard therapy arms
- similar results reported in the Patient Global Impression of Change instrument
- Pruritus: improvement from baseline with ruxolitinib (mean change ranged from -1.5 to -2.2) and standard therapy (mean change ranged from -0.1 to 0.3)

Harms

- rates of grade 3 or 4 adverse events similar in both study arms (33% in ruxolitinib arm and 29% in standard therapy arm)
- at week 48, 16% and 96% of patients in the ruxolitinib and standard therapy arms discontinued randomized treatment
- discontinuations in standard treatment arm primarily attributed to lack of efficacy
- follow-up analysis at week 80: 83% of patients had ongoing treatment with ruxolitinib (randomized and crossover)
- herpes zoster infection continued to be higher in the ruxolitinib arm
- thromboembolic events higher in the standard therapy arm

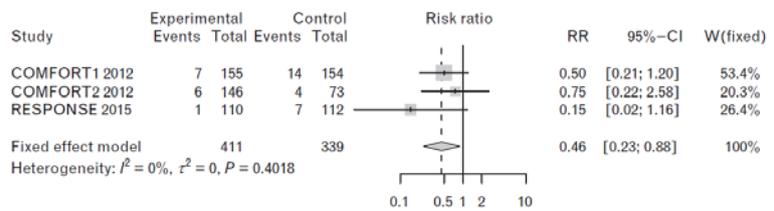
3. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit with the use of ruxolitinib in patients with PV who have specifically demonstrated intolerance or resistance to HU based on one ongoing phase III RCT (RESPONSE). There is a statistically significant and clinically meaningful benefit demonstrated with ruxolitinib in this patient population in controlling the HCT and reducing spleen size. Compared to standard therapy, symptom scores related to PV were also significantly reduced. Grade 3/4 adverse events were uncommon, manageable and the rates were similar across treatment arms. The Clinical Guidance Panel also considered that from a clinical perspective:

- The clinical benefit demonstrated in the RESPONSE trial aligned with what was reported in the patient advocacy input.
- It is noted that the evidence for use of ruxolitinib is only in a specific population of patients with PV in the second-line setting. There is no current data for its use in the first-line setting.
- Ruxolitinib may be used with a 32-week observation period where an absence of response within this time period should be a marker for discontinuation and movement to other forms of therapy such as experimental therapy.
- The duration of ruxolitinib therapy is indefinite at this time.

	<p>Regular monitoring for the duration of therapy, spleen size, blood counts, and evidence of transformation is essential. Phlebotomy needs may change with treatment with ruxolitinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation of therapy should be through a tapering routine if possible and will require careful monitoring because of the potential for significant rebound symptoms. <p>4. <i>Kommentar zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ruxolitinib nur bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid zugelassen</i>
<p>Samuelson BT et al., 2016 [5]. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to evaluate the impact of ruxolitinib on the risk of thrombosis among patients with polycythemia vera or myelofibrosis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with polycythemia vera and myelofibrosis</p> <p>Intervention: ruxolitinib</p> <p>Komparator: placebo (COMFORT-1) or best available therapy (COMFORT-2 and RESPONSE)</p> <p>Endpunkte: all thrombosis as defined by the authors of the studies and/or as reported by investigators, including venous events, arterial events/ischemia and 'other' events such as thrombotic microangiopathy (primary outcome); arterial thrombosis and venous thrombosis (secondary outcomes)</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3/750 (nur RESPONSE mit 222 Patient*innen für polycythemia vera)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane RoB-tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung (zur Studie RESPONSE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • best available therapy: hydroxyurea, interferon, pipobroman, anagrelide, immunomodulators or no medication • overall high risk of bias due to crossover, all documented events occurred prior to crossover (at week 32) • alle Studien: significant reduction of thrombotic events in the ruxolitinib group with low, nonsignificant heterogeneity (risk ratio = 0.46; 95% CI 0.23–0.88; I² = 0%; Fig. 1).

Fig. 1



Forest plot for relative risk of all thrombotic events comparing ruxolitinib to control. CI, confidence interval; RR, risk ratio.

- arterial thrombosis risk and venous thrombosis risk were also lower among patients treated with ruxolitinib, but the risk ratios did not achieve statistical significance

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, our analysis suggests that JAK2 inhibition with ruxolitinib decreases the risk of arterial and/or venous thrombosis in patients with polycythemia vera or myelofibrosis. These findings will require confirmation in a prospective study.

5. *Kommentar zum Review*

- *Conflicts of interest: There are no conflicts of interest.*
- *Ruxolitinib nur bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid zugelassen*

Leitlinien

Zur Fragestellung konnten keine relevanten Leitlinien identifiziert werden.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Anmerkung: Aus der Handsuche der Literaturlisten unsystematischer Übersichtsarbeiten und „point of care“ Informationsdiensten wurden zwei relevante Artikel identifiziert. Eine britische Leitlinie von 2005 mit Hinweisen auf einen systematischen Erstellungsprozess und eine randomisierte kontrollierte Studie von 2014.

<p>Marchioli R et al., 2014 [2]. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera</p>	<ul style="list-style-type: none">• Background• Current treatment recommendations for patients with polycythemia vera call for maintaining a hematocrit of less than 45%, but this therapeutic strategy has not been tested in a randomized clinical trial.• Methods• We randomly assigned 365 adults with JAK2-positive polycythemia vera who were being treated with phlebotomy, hydroxyurea, or both to receive either more intensive treatment (target hematocrit, <45%) (low-hematocrit group) or less intensive treatment (target hematocrit, 45 to 50%) (high-hematocrit group). The primary composite end point was the time until death from cardiovascular causes or major thrombotic events. The secondary end points were cardiovascular events, cardiovascular hospitalizations, incidence of cancer, progression to myelofibrosis, myelodysplasia or leukemic transformation, and hemorrhage. An intention-to-treat analysis was performed.• Results• After a median follow-up of 31 months, the primary end point was recorded in 5 of 182 patients in the low-hematocrit group (2.7%) and 18 of 183 patients in the high haematocrit group (9.8%) (hazard ratio in the high-hematocrit group, 3.91; 95% confidence interval [CI], 1.45 to 10.53; P = 0.007). The primary end point plus superficial-vein thrombosis occurred in 4.4% of patients in the low-hematocrit group, as compared with 10.9% in the high-hematocrit group (hazard ratio, 2.69; 95% CI, 1.19 to 6.12; P = 0.02). Progression to myelofibrosis, myelodysplasia or leukemic transformation, and bleeding were observed in 6, 2, and 2 patients, respectively, in the low-hematocrit group, as compared with 2, 1, and 5 patients, respectively, in the high-hematocrit group. There was no significant between-group difference in the rate of adverse events.• Conclusions• In patients with polycythemia vera, those with a hematocrit target of less than 45% had a significantly lower rate of cardiovascular death
---	--

	<p>and major thrombosis than did those with a hematocrit target of 45 to 50%. (Funded by the Italian Medicines Agency and others; ClinicalTrials.gov number, NCT01645124, and EudraCT number, 2007–006694-91.)</p>
<p>McMullin MF et al., 2005 [3]. British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung The purpose of this guideline is to provide a rational approach to the diagnosis, investigation and management of patients with an erythrocytosis. This will include recommendations on the management of PV, ...</p>
	<p>Methodik Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium, Interessenkonflikterklärung Voraussetzung für Teilnahme, systematische Suche und Auswahl der Literatur, Evidenzbewertung anhand des Studiendesigns (siehe LoE), informale Konsensusprozesse, Review durch externe Fachleute, Aktualisierungsrecherchen alle drei Jahre (siehe unten) Suchzeitraum: 1966 to June 2004 LoE: Classification of evidence levels Ia: Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials Ib: Evidence obtained from at least one randomised controlled trial IIa: Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation IIb: Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study* III: Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies IV: Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities GoR: Classification of grades of recommendations A: Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation (evidence levels Ia, Ib) B: Requires the availability of well conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation (evidence levels IIa, IIb, III) C: Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality (evidence level IV) Sonstige methodische Hinweise: Patientenvertretung unklar, Interessenkonflikterklärungen liegen nicht vor, nur konsentierete Empfehlungen in der Leitlinie abgebildet</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Every three years all BSH Guidelines must have the literature search re-run as a check for new evidence. If new evidence requires changes the options are: Archive Guidance, Update the guideline page on the BSH guideline website.“, unklar ob Aktualisierungsrecherchen tatsächlich durchgeführt wurden • Zur Zytoreduktion ist von den unten empfohlenen nur Hydroxycarbamid zugelassen. • In 2007 erfolgte ein Addendum zur Leitlinie zur Diagnostik der JAK2-Mutationen.
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p>

Management of polycythaemia vera

Recommendations: Management of polycythaemia vera.

- Venesection to maintain the Hct to <0,45.
- Aspirin 75 mg/d unless contraindicated.
- Cytoreduction should be considered if:
 - poor tolerance of venesection;
 - symptomatic or progressive splenomegaly;
 - other evidence of disease progression, e.g. weight loss, night sweats;
 - thrombocytosis.
- Choice of cytoreductive therapy, if indicated:
 - <40 years old: first line interferon, second line hydroxycarbamide or anagrelide;
 - 40–75 years old: first line hydroxycarbamide, second line interferon or anagrelide;
 - >75 years old: first line hydroxycarbamide, second line 32P or intermittent low dose busulphan.

Grade C recommendation: Evidence level IV

Randomised clinical trials (siehe auch Abbildung 1 im Anhang)

The PVSG-01 study established venesection as the first line therapy for PV. In comparison with 32P and chlorambucil, overall survival was significantly longer in the venesection arm, and associated with much lower risks of leukaemia and non haematological malignancy. An increased risk of thrombosis was seen in the venesection arm, but this was predominantly observed during the first 3 years when the target Hct was 0,52 (Berk et al, 1995). In later years, it was reduced to 0,45. There was a large degree of cross-over between arms, with 91% of patients randomised to venesection having changed to alternative treatments by 10 years in the French subgroup of patients in the trial (Najean et al, 1994). Thus the role of purely using venesection as treatment for PV is unclear. ... Chlorambucil is not now recommended in the treatment of PV.

Berk, P.D., et al (1995) Treatment of polycythaemia vera, a summary of clinical trends conducted by the polycythaemia vera sub-group. In: Treatment of Polycythaemia Vera, a Summary of Clinical Trends Conducted by the Polycythaemia Vera Study Group (ed. by L.P. Wasserman & P.D. Berk), pp. 166–194. W.B. Saunders, Philadelphia, PA.

PVSG-05 was a two-arm study that compared 32P with venesection plus high doses of anti-platelet agents, aspirin (300 mg t.i.d.) and dipyridamole (75 mg t.i.d.) (Tartaglia et al, 1986). The rationale for this trial was to use anti-platelet agents to reduce the increased risk of thrombosis that was observed initially in the phlebotomy arm of PVSG-01. The haemorrhage and death rate was significantly increased in the venesection and antiplatelet arm and the trial was therefore stopped. In the majority of cases a high platelet count was found at the time of haemorrhage but the platelet count was controlled by 32P in the other arm.

Tartaglia, A.P., et al (1986) Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Seminars in Hematology*, 23, 172–176.

The European Organisation for Research on Treatment of Cancer (EORTC) conducted a trial comparing 32P to busulphan (EORTC, 1981). Venesection was added in each arm to maintain the Hct

between 0,42 and 0,47. Overall survival was significantly better in the busulphan group, with the major reason for the difference being an increase in vascular complications. There were no differences between the arms for other complications, such as leukaemia, myelofibrosis or non-haematological malignancy.

European Organisation for Research on Treatment of Cancer (1981) Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomised trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organisation for Research on Treatment of Cancer (EORTC). British Journal of Cancer, 44, 75–80.

The French Polycythaemia Study Group (FPSG) published two randomised trials in 1997. The first was a two-arm comparison of 32P alone against 32P with maintenance hydroxycarbamide (formerly known as hydroxyurea) in patients over the age of 65 years (Najean & Rain, 1997a). Significant numbers of patients crossed between the two treatment arms. Median survival was not significantly different. No differences were observed for vascular end-points or progression to myelofibrosis. The actuarial risk of leukaemia was significantly greater for the 32P and hydroxycarbamide group, with the difference becoming apparent after 5 years, and the gap continuing to widen up to the 15th year. In addition, the actuarial risk of non-haematological malignancy was also much greater for the 32P and hydroxycarbamide arm, with a similar 5–15 year latency observed.

Najean, Y. & Rain, J.D. (1997a) Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group. Blood, 89, 2319–2327.

The second trial from the FPSG was a comparison of hydroxycarbamide therapy with pipobroman in patients under the age of 65 years (Najean & Rain, 1997b). Overall actuarial survival was 70% in the two arms at 14 years, compared with an estimated 84% for the age- and sex-matched population. There were no differences between the two groups in vascular end-points or rates of leukaemia or non-haematological malignancy. Myelofibrosis risk was significantly increased in the hydroxycarbamide arm, and tended to occur earlier.

Najean, Y. & Rain, J.D. (1997b) Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. Blood, 90, 3370–3377.

The European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia vera (ECLAP) study established the therapeutic benefit of aspirin in PV (Landolfi et al, 2004), and followed an earlier pilot study (Gruppo Italiano Studio Policitemia, 1997). Patients were randomised between aspirin 100 mg/d and placebo. Aspirin significantly reduced the risk of the combined end-point of non-fatal thromboembolic events, or death from cardiovascular causes. The risk of major or minor thrombosis was also significantly decreased. There was no significant increase in haemorrhage. The results of this large, well designed multicentre trial eliminated the concerns about the efficacy and safety of aspirin that were raised by the earlier, smaller PVSG-05 trial (Tartaglia et al, 1986) and provided evidence for the use of aspirin in the management of PV.

Landolfi, R., & European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators (2004) Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. The New England Journal of Medicine, 350, 114–124.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 25.07.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees
2	((polycythemia*):ti,ab,kw) and ((vera or veras or primary):ti,ab,kw) (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 25.07.2017

#	Suchfrage
1	polycythemia vera[MeSH Terms]
2	((Erythremia*[Title/Abstract]) OR polycythemia*[Title/Abstract]) OR polycythaemia*[Title/Abstract]) OR erythraemia*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
5	(#4 AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/25"[PDAT]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.07.2017

#	Suchfrage
1	polycythemia vera[MeSH]
2	((Erythremia*[Title/Abstract]) OR polycythemia*[Title/Abstract]) OR polycythaemia*[Title/Abstract]) OR erythraemia*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
5	(#4 AND ("2012/07/01"[PDAT] : "2017/07/25"[PDAT]))

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. (neues Anwendungsgebiet); vom 15. Oktober 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2356/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_BAnz.pdf.
2. **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.
3. **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):174-195.
4. **pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR).** pCODR Final Clinical Guidance Report - Ruxolitinib (Jakavi) for polycythemia vera [online]. Toronto (CAN): pCODR; 2016. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_jakavi_pv_fn_cgr.pdf.
5. **Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, Scott BL, Crowther M, Garcia D.** The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(6):648-652.

Anhang:

Table V. Randomised trials in polycythaemia vera with rates of important end-points for each of the treatment arms.

Trial	Therapy	n	Follow-up (years)	Median survival	Thrombosis	Acute leukaemia	Cancer	MF
PVSG-01§	Phleb	134	Minimum 12; maximum 18	12.6 years*	40%*,† (5 years)	1.5%*,‡ (10 years)	No ↑*	9% (12 years)
	³² P	156		10.9 years*	23%*,† (5 years)	9.6%* (10 years)	2.5x↑*	9% (12 years)
	Cbl	141		9.1 years*	17%*,† (5 years)	13.5%* (10 years)	3.5x↑*	9% (12 years)
PVSG-05¶	Phleb + Anti-plt	83	1.2		7 pts			
	³² P	83			2 pts			
EORTC**	Bu	147	8	70%* (10 years)	5% deaths*	2%	3%	5%
	³² P	146		55%* (10 years)	17% deaths*	1%	5%	4%
FPSG >65 years††	³² P	242	0.3–16	11.2 years	22%† (10 years)	12%*,† (10 years)	15%*,† (10 years)	8%† (10 years)
	³² P + HU	219		9.1 years	36%† (10 years)	20%*,† (10 years)	20%*,† (10 years)	15%† (10 years)
FPSG <65 years‡‡	HU	150	0.3–16	70% (14 years)	16%† (10 years)	3%† (10 years)	4%† (10 years)	17%*,† (10 years)
	Pipob	142		70% (14 years)	15%† (10 years)	5%† (10 years)	8%† (10 years)	2%*,† (10 years)
ECLAP§§	Aspirin	253	3		6.7%*			
	Placebo	265			15.5%*			

*Variables which are significantly different between arms in the trial.

†Estimates which have been derived from actuarial survival curves for the purposes of this table.

‡selected patients, not intention to treat.

§Berk *et al* (1995).

¶Tartaglia *et al* (1986).

**European Organisation for Research on Treatment of Cancer (1981).

††Najean & Rain (1997a).

‡‡Najean & Rain (1997b).

§§Landolfi *et al* (2004).

Abbildung 1: aus McMullin MF *et al.*, 2005 [3].