

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)*

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

**Modul 4 A**

*Polycythaemia Vera*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	29
4.2.1 Fragestellung .....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	68
4.3.1.3.2 Hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	73
4.3.1.3.3 Hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	77

4.3.1.3.4	Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	84
4.3.1.3.5	Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	87
4.3.1.3.6	Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	90
4.3.1.3.7	Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	93
4.3.1.3.8	Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	96
4.3.1.3.9	Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem hämatologisches Ansprechen ( <i>maintenance rate</i> ) zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	103
4.3.1.3.10	Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	109
4.3.1.3.11	Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	113
4.3.1.3.12	Mittlere Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	117
4.3.1.3.13	Mittlere Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36 – RCT .....	122
4.3.1.3.14	Mortalität im gesamten Studienverlauf – RCT .....	126
4.3.1.3.15	Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf – RCT .....	128
4.3.1.3.16	Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf – RCT .....	131
4.3.1.3.17	Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten – RCT .....	134
4.3.1.3.18	Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf – RCT .....	137
4.3.1.3.19	Subgruppenanalysen – RCT .....	141
4.3.1.3.19.1	Subgruppenanalysen: Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36 - RCT .....	142
4.3.1.3.19.2	Subgruppenanalysen: Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36 - RCT .....	144
4.3.1.3.19.3	Subgruppenanalysen: Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36 - RCT .....	145
4.3.1.3.19.4	Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 36 - RCT .....	147
4.3.1.3.19.5	Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36 - RCT .....	149
4.3.1.3.19.6	Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36 - RCT .....	151
4.3.1.3.19.7	Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36 - RCT .....	153
4.3.1.3.19.8	Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 36 - RCT .....	155

4.3.1.3.19.9	Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen ( <i>maintenance rate</i> ) zu Monat 36 - RCT .....	156
4.3.1.3.19.10	Subgruppenanalysen: Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36 - RCT .....	157
4.3.1.3.19.11	Subgruppenanalysen: Molekulares Ansprechen zu Monat 36 - RCT .....	160
4.3.1.3.19.12	Subgruppenanalysen: EQ-5D: mittlere Veränderungen im <i>Total Score</i> und in der <i>Visual Analogue Scale</i> zu Monat 36 - RCT .....	161
4.3.1.3.19.13	Subgruppenanalysen: HADS: mittlere Veränderungen im Depressions- und im Ängstlichkeitsscore zu Monat 36 - RCT .....	162
4.3.1.3.19.14	Subgruppenanalysen: Mortalität - RCT .....	163
4.3.1.3.19.15	Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf - RCT .....	164
4.3.1.3.19.16	Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf - RCT .....	165
4.3.1.3.19.17	Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten - RCT ....	166
4.3.1.3.19.18	Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf - RCT .....	168
4.3.1.3.20	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	169
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	173
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	173
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	173
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	173
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	174
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	174
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	176
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	177
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	177
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	177
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	178
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	178
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	179
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	180
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	181
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	181
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	182

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	182
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	183
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	190
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	191
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	191
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	191
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	191
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	191
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	193
4.7	Referenzliste.....	195
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>198</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>203</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>206</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>208</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>211</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>230</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation der Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU).....	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion .....	19
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt sowie Ausmaß des Zusatznutzens - Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU .....	21
Tabelle 4-4: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion .....	33
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-15: Operationalisierung von hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36.....	69
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	70
Tabelle 4-17: Ergebnisse für hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-18: Operationalisierung von hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36.....	73
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-20: Ergebnisse für hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75

Tabelle 4-21: Operationalisierung von hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 .....	78
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-23: Ergebnisse für hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36 .....	84
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	85
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36.....	87
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36.....	90
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 .....	93
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 .....	97
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologisches Ansprechen (maintenance rate) zu Monat 12, 24 und 36.....	104
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologisches Ansprechen (maintenance rate) zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinander folgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologisches Ansprechen (maintenance rate) zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-42: Operationalisierung der mittleren Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36.....	109
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-45: Operationalisierung von molekularem Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 .	113
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-47: Ergebnisse für das molekulare Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-48: Operationalisierung der mittleren Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36.....	118
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittleren Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittleren Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-51: Operationalisierung der mittleren Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36.....	122
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittleren Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die mittleren Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Mortalität im gesamten Studienverlauf.....	126
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Mortalität im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf .....	128

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf .....	131
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten .....	134
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf.....	137
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-69: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36.....	142
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige thromboembolische Ereignisse .....	143
Tabelle 4-71: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36 .....	144
Tabelle 4-72: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36 ...	145
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige Behandlung mit HU .....	146

Tabelle 4-74: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 36 .....	147
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter .....	148
Tabelle 4-76: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < $400 \times 10^9/L$ zu Monat 36 .....	149
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < $400 \times 10^9/L$ zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter.....	150
Tabelle 4-78: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < $10 \times 10^9/L$ zu Monat 36.....	151
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < $10 \times 10^9/L$ zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht .....	152
Tabelle 4-80: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36.....	153
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige thromboembolische Ereignisse .....	154
Tabelle 4-82: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen ( <i>maintenance rate</i> ) zu Monat 36.....	156
Tabelle 4-83: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36 .....	157
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige Behandlung mit HU .....	158
Tabelle 4-85: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für molekulares Ansprechen zu Monat 36.....	160
Tabelle 4-86: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für EQ-5D: mittlere Veränderungen im <i>Total Score</i> und in der <i>Visual Analogue Scale</i> zu Monat 36.....	161
Tabelle 4-87: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für HADS: mittlere Veränderungen im Depressions- und im Ängstlichkeitsscore zu Monat 36 .....	162
Tabelle 4-88: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf .....	164
Tabelle 4-89: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf .....	165
Tabelle 4-90: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten .....	166
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter .....	167

Tabelle 4-92: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf.....	168
Tabelle 4-93: Übersicht der Ergebnisse aus RCT .....	170
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	174
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	174
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	175
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	175
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	176
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	178
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	178
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	179
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	181
Tabelle 4-103: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt sowie Ausmaß des Zusatznutzens - Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU.....	184
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	190
Tabelle 4-105: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation der Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU).....	193
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROUD-PV .....	211
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONTINUATION-PV .....	221
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROUD-PV .....	231
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONTINUATION-PV .....	238

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche (Update) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT .....	56
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf für das hämatologische Ansprechen + normale Milzgröße..	72
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf für das hämatologische Ansprechen.....	76
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf für das hämatologische Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome.....	83
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf für die krankheitsbezogenen Anzeichen .....	101
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf für die krankheitsbezogenen Symptome .....	102
Abbildung 8: Zeit bis zum Wegfall eines erreichten vollständigen hämatologischen Ansprechens .....	108
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last .....	112
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf für das molekulare Ansprechen .....	116
Abbildung 11: Flussdiagramm der Studie PROUD-PV .....	220
Abbildung 12: Flussdiagramm der Studie CONTINUATION-PV .....	229

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AOP2014	synonyme Bezeichnung des zu bewertenden Arzneimittels Ropeginterferon alfa-2b (z.B. als Prüfsubstanz in Studien)
BAT	<i>best available treatment</i> (beste verfügbare Therapie)
BMI	<i>body mass index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	<i>electronic case report form</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HADS	<i>Hospital anxiety and depression scale</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HU	Hydroxyurea
IA	Interimsanalyse
INF- $\alpha$	Interferon alpha
IR	<i>Incidence Ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IWG-MRT	<i>International Working Group – Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment</i>
JAK2	Januskinase 2
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min	Minimum
MMRM	<i>mixed model for repeated measurements</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
OR	Odds Ratio
p	pharmazeutischer Unternehmer
PV	Polycythaemia Vera
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>

RD	Risikodifferenz
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Ropeginterferon alfa-2b ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia Vera (PV) ohne symptomatische Milzvergrößerung (Splenomegalie) indiziert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll die vorhandene Evidenz zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dargestellt und diskutiert werden.

Durch das Beratungsgespräch beim G-BA (Beratungsanforderung 2017-B-139), das am 28.09.2017 stattgefunden hat (1), wird durch die differenzierte Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb des Anwendungsgebiets A eine Aufteilung in zwei Teilpopulationen nötig:

- Patienten im Indikationsgebiet, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen.
- Patienten im Indikationsgebiet, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.

##### **Patientenpopulation:**

Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera (PV) ohne symptomatische Milzvergrößerung.

Diese Patientenpopulation wird dabei wie oben ausgeführt in zwei Teilpopulationen aufgeteilt, welche separat betrachtet werden:

- Patienten, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen.
- Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.

##### **Intervention:**

Ropeginterferon alfa-2b (AOP2014) in patientenindividueller Dosierung, subkutane Injektion.

##### **Vergleichstherapie:**

Die Vergleichstherapie besteht getrennt für die beiden Teilpopulationen aus:

- Hydroxyurea (HU) für Patienten, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.
- Ruxolitinib für Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.

##### **Endpunkte:**

Nachfolgend sind die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in den eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien erhoben wurden und zu denen Ergebnisse in diesem Nutzendossier dargestellt werden:

#### Morbidität:

- Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36
- Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36
- Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 12, 24 und 36
- Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36
- Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36
- HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) zu Monat 12, 24 und 36

#### Lebensqualität:

- EQ-5D: Mittlere Veränderungen im *Total Score* und in der *Visual Analogue Scale* (VAS) zu Monat 12, 24 und 36

#### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle im gesamten Studienverlauf

#### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf
- Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf

**Studientypen:**

Es werden die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) sowie deren Langzeit Follow-Up zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

## Datenquellen

Für die **Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** ergeben sich aus der Literatur- und Registerrecherche und den Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) folgenden Studien als Datenquellen:

Tabelle 4-1: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation der Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU)

<b>Studie</b>	<b>Studientyp</b>
PROUD-PV	RCT, offen, parallel
CONTINUATION-PV	RCT, offen, parallel, Langzeit Follow-Up Studie der PROUD-PV

Für die **Teilpopulation der PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** konnte keine RCT identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen werden.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation	A1
Intervention	Ropeginterferon alfa-2b (AOP2014)	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	Hydroxyurea (bei Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) Ruxolitinib (bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU)	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 12 Monate	E7	kürzer als 12 Monate	A7

## **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

### **Studienqualität:**

Für die Darstellung und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) sowie deren Verlängerungsstudie in diesem Nutzendossier berichtet. Beide Studien sind von hoher Qualität, besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglichen den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Ropeginterferon alfa-2b) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HU). Damit ist die Evidenz dieser beiden RCT, die auch die Grundlage der Bewertung im Zulassungsverfahren darstellten, die Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** im Rahmen der Indikation für Ropeginterferon alfa-2b.

Für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU, die von der Indikation für Ropeginterferon alfa-2b mit umfasst sind**, konnte keine Studie zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens identifiziert werden.

### **Validität der herangezogenen Endpunkte:**

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen dieser Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Die Patienten-Fragebögen, die zur Erhebung der Morbidität bzw. Lebensqualität verwendet wurden, sind allgemein anerkannte und validierte Messinstrumente (HADS und EQ-5D).

### **Evidenzstufe:**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU basiert auf den Ergebnissen einer RCT (eine RCT und deren Verlängerungsstudie). Die Evidenzgrundlage dieser Bewertung ist von hoher Qualität und entspricht dem Evidenzgrad Ia.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt sowie Ausmaß des Zusatznutzens - Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

	<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Effektschätzer der Studie CONTINUATION-PV nach insgesamt 36 Monaten Behandlung</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
		<b>RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert</b>	
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36	Thrombo <sup>§</sup> = ja Thrombo <sup>§</sup> = nein	RR: 1,36 [0,89; 2,07], p=0,159 RR: 5,89 [0,83; 41,89], p=0,076 RR: 1,16 [0,75; 1,81], p=0,507	Kein Zusatznutzen belegt - -
Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36		RR: 1,38 [1,07; 1,79], p=0,012	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36	HU-Vorbeh. = ja HU-Vorbeh.=nein	RR: 1,42 [1,01; 2,00], p=0,044 RR: 3,25 [1,44; 7,36], p=0,005 RR: 0,99 [0,66; 1,47], p=0,942	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen -
Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre Alter > 60 Jahre	RR: 1,04 [0,86; 1,25], p=0,673 RR: 1,27 [0,97; 1,65], p=0,083 RR: 0,76 [0,57; 1,02], p=0,065	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre Alter > 60 Jahre	RR: 1,16 [0,11; 1,35], p=0,046 RR: 1,30 [1,06; 1,59], p=0,013 RR: 0,88 [0,65; 1,19], p=0,406	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36	weiblich männlich	RR: 1,08 [0,94; 1,25], p=0,267 0,93 [0,78; 1,12], p=0,447 1,28 [1,02; 1,61], p=0,033	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36	Thrombo <sup>§</sup> = ja Thrombo <sup>§</sup> = nein	RR: 0,93 [0,69; 1,24], p=0,618 RR: 2,46 [0,83; 7,31], p=0,106 RR: 0,80 [0,59; 1,08], p=0,143	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen + normale Milzgröße"

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 36	Kein zusammenfassender Effektschätzer angebar; keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen ( <i>maintenance rate</i> ) zu Monat 36	RR: 2,66 [1,48; 4,80], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36	Hedges' g: -1,37[-1,84;-0,90], p<0,001 HU-Vorbeh. = ja Hedges' g: -1,64 [-2,40;-0,89], p<0,001 HU-Vorbeh.=nein Hedges' g: -1,16 [-1,77;-0,56], p<0,001	Keine separate Einschätzung, da das molekulare Ansprechen bewertet wird
Molekulares Ansprechen zu Monat 36	RR: 2,44 [1,31; 4,55], p=0,005	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D: Mittlere Veränderungen zu Monat 36		
<i>Total Score</i>	Hedges' g: -0,21 [-0,53; 0,12] p=0,207	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Visual Analogue Scale</i>	Hedges' g: 0,09 [-0,23; 0,41] p=0,582	Kein Zusatznutzen belegt
HADS: Mittlere Veränderungen zu Monat 36		
<i>Depression Total Score</i>	Hedges' g: -0,26 [-0,58; 0,07] p=0,121	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Anxiety Total Score</i>	Hedges' g: -0,03 [-0,36; 0,29] p=0,835	Kein Zusatznutzen belegt
Mortalität	RR: 0,40 [0,04; 4,33], p=0,451	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	RR: 0,97 [0,89; 1,05], p=0,411	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	RR: 0,80 [0,44; 1,46], p=0,467	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten	RR: 1,12 [0,37; 3,39], p=0,841 Alter ≤ 60 Jahre RR: 0,23 [0,03; 2,15], p=0,199 Alter > 60 Jahre RR: 2,85 [0,61; 13,22], p=0,182	Kein Zusatznutzen belegt - -
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf	RR: 1,47 [0,57; 3,78], p=0,428	Kein Zusatznutzen belegt

§ thromboembolische Ereignisse vor der Studienteilnahme

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 4-103 für die patientenrelevanten Endpunkte erläutert, die einen Zusatznutzen begründen. Diese Begründung zur Einschätzung des Zusatznutzens gilt ausschließlich für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**.

### **Morbidität: Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36**

Für den patientenrelevanten Endpunkt des vollständigen hämatologischen Ansprechens zu Monat 36 wurde gezeigt, dass mit dem nachgewiesenen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b versus HU in der Responderanalyse ein geringer Zusatznutzen begründet ist. Weiterhin trägt zur Bewertung dieses Endpunktes bei, dass inhärenter Bestandteil der Definition des vollständigen hämatologischen Ansprechens ist, dass im Intervall von drei Monaten vor der Auswertung (hier also Monat 36) keine Phlebotomie(n) für einen ansonsten hämatologisch ansprechenden Patienten erforderlich gewesen sein darf bzw. dürfen. D.h. in diesem Endpunkt sind die direkt patientenrelevanten positiven Eigenschaften des Wegfalls der belastenden Phlebotomie-Prozedur(en) und die Reduktion der wesentlichen Parameter des Blutbilds auf Werte, die eine genügende prognostische Sicherheit zur Vermeidung schwerer thromboembolischer Komplikationen bieten, zusammengefasst. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich dieses Endpunktes vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

### **Morbidität: Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36**

Für diesen kombinierten Endpunkt, der zusätzlich zum vollständigen hämatologischen Ansprechen die Heilung oder Besserung mindestens eines krankheitsbezogenen Anzeichens (Splenomegalie) oder Symptoms (eine Auswahl von zahlreichen Ereignissen laut MedDRA *preferred terms*, siehe Operationalisierung) bzw. kein neues Auftreten einer dieser Symptome und Anzeichen seit Baseline umfasst, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU. Der Endpunkt ist von besonderer Bedeutung für die Patienten, da außer der im vorhergehenden Endpunkt bereits gezeigten Verbesserung zusätzlich noch Heilungen oder Verbesserungen bezüglich krankheitsbedingter Anzeichen und Symptome gegeben sein müssen, um hier eine Response zu belegen. Es ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich einer vor der Studie bestehenden HU-Vorbehandlung, wobei in der Subgruppe der Patienten, die vor der Studie PROUD-PV bereits mit HU vorbehandelt waren, ein sehr ausgeprägter positiver Effekt zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b zu beobachten war, der auch statistisch signifikant ist. Im alternativen Stratum wurde kein Trend bezüglich eines unterschiedlichen Behandlungseffektes beobachtet. Es liegt damit für die Subgruppe der mit HU vorbehandelten Patienten eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich dieses Endpunktes vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

**Morbidität: hämatologisches Ansprechen zu Monat 36 – Einzelkomponenten des Ansprechens (Hämatokrit, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl)**

Unterstützend zum kombinierten Endpunkt des vollständigen hämatologischen Ansprechens liegen auch für jede der drei Einzelkomponenten (Hämatokrit < 45%, Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/L$  und Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/L$ ) zu Monat 36 jeweils positive Trends zu einem besseren Ansprechen unter Ropeginterferon alfa-2b vor. Für das Ansprechen der Thrombozytenzahl (<  $400 \times 10^9/L$ ) liegt darüber hinaus ein statistisch signifikant höheres Ansprechen zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b versus HU vor. Dies untermauert die Einschätzung zum beträchtlichen Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b versus HU hinsichtlich des vollständigen hämatologischen Ansprechens, soll jedoch über dieses hinaus nicht als separater Beleg für einen Zusatznutzen interpretiert werden.

**Morbidität: Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen zu Monat 36 (*maintenance rate*) sowie Dauer des vollständigen hämatologischen Ansprechens über 36 Monate**

Von besonderer klinischer Bedeutung in der Indikation sind längerfristige Behandlungseffekte, weshalb über die Operationalisierung der Rate der Patienten, die das vollständige hämatologische Ansprechen über mindestens zwei Studienbesuche (d.h. über 3 Monate hinweg) stabil aufrechterhalten (was in der Definition des hämatologischen Ansprechens ja beinhaltet, dass in diesem Intervall auch keine Phlebotomien erforderlich gewesen sein dürfen) besonders bedeutsam macht. Bezüglich dieser „Erhaltungsrate“ des vollständigen hämatologischen Ansprechens („*maintenance rate*“) liegt nun ein sehr deutlicher, statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU vor, der seinem Ausmaß und seiner Bedeutung nach eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens beschreibt. Da mehr noch als bei dem einmaligen Erreichen des vollständigen hämatologischen Ansprechens bei wiederholtem bzw. erhaltenem Ansprechen die therapierelevante Verbesserung in der Vermeidung schwerer Folgekomplikationen besteht, rechtfertigt dies einen **erheblichen Zusatznutzen**. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Zur Illustration, was dieser geschilderte Behandlungseffekt bezüglich der Erhaltungsrate des vollständigen hämatologischen Ansprechens hinsichtlich der gezeigten unterschiedlichen Dauer dieses Ansprechens bedeutet, soll zusätzlich berücksichtigt werden, dass eine Verlängerung der Dauer des Ansprechens unter Ropeginterferon alfa-2b von bereits reichlich 9 Monaten versus HU für das 25-Perzentil aller Studienpatienten gezeigt werden konnte. Diese Verlängerung des Ansprechens ist bei einem Hazard Ratio von 0,37 (95%-Konfidenzintervall 0,23 – 0,60) statistisch signifikant und entspricht bei diesem Ausmaß dem (bezüglich der zuvor diskutierten Erhaltungsrate) bereits festgestellten Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens und bestätigt diesen.

**Morbidität: Molekulares Ansprechen zu Monat 36 sowie mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36**

Die statistisch signifikant stärkere Senkung der mittleren JAK2 Allel-Last unter Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU nach 36 Monaten ist angesichts der wesentlichen Rolle der JAK2-Mutation bei PV ein deutlicher Hinweis auf das Potential von Ropeginterferon alfa-2b zur Krankheitsmodifikation. Es wurde ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich einer HU-Vorbehandlung identifiziert, jedoch können die Behandlungseffekte zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b in beiden Strata als gleichgerichtet angesehen werden, so dass der Effekt für das Gesamtkollektiv besteht. Aus diesen positiven Behandlungseffekten soll nicht direkt ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da dafür das direkt patientenrelevante Responder-Kriterium herangezogen wird, dessen Interpretation erfolgt unmittelbar anschließend.

Es wurde eine statistisch signifikant höhere Rate an Patienten, deren JAK2 Allel-Last entweder unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte oder um mindestens 50 % bzw. 25 % vom Baseline-Wert gesenkt wurde, gezeigt (Details des Kriteriums der molekularen Ansprechens (in Abhängigkeit von der JAK2 Allel-Last bei Baseline) siehe Responderdefinition in Tabelle 4-45).

Es liegt wegen der auf Basis dieses Effektes zu erwartenden, mit dem statistisch signifikant deutlich verbesserten molekularen Ansprechen in engem Zusammenhang stehenden Reduktion von thromboembolischen Komplikationen sowie der schweren Spätkomplikation der Transformation der PV zu Myelofibrosen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Ropeginterferon alfa-2b vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. Es besteht die Aussagesicherheit eines Hinweises.

#### **Lebensqualität:**

Zu keinem der über den Studienverlauf erhobenen Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D und HADS) liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte unter Ropeginterferon alfa-2b versus HU vor. Es liegt damit bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Nachweis für einen Zusatznutzen vor.

#### **Mortalität:**

Hinsichtlich der Mortalität liegt kein Nachweis eines Zusatznutzens vor.

#### **Sicherheit/Verträglichkeit:**

Zu keinem der Endpunkte hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit und Verträglichkeit gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b und HU, so dass kein Nachweis für einen Zusatznutzen ableitbar ist. Dies ist auf der Basis der vorhandenen Evidenz jedoch auch dahingehend zu bewerten, dass bezüglich Sicherheit/Verträglichkeit bei einer Behandlungsdauer von 36 Monaten keine zusätzlichen Risiken bei Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU erkennbar geworden sind.

Es ist dabei zu beachten, dass wegen der potentiell hochverzerrten Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit auf Basis der Studien PROUD PV + CONTINUATION PV

(aufgrund der – wie beschrieben - zwischen den Behandlungsarmen bei sehr gut vergleichbaren Behandlungsperioden unterschiedlichen Reporting-Perioden), allenfalls ein *Under-Reporting* von unerwünschten Ereignissen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie HU vorliegt. Insofern konnten mögliche Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit auf Basis der Studiendaten nicht definitiv belegt werden. Jedoch kann mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden, dass unter Ropeginterferon alfa-2b eine im Vergleich zu HU höhere Rate an unerwünschten Ereignissen vorgelegen haben könnte.

Darüber hinaus bestätigt sich auf Basis der PROUD PV + CONTINUATION PV-Studie über die bisher vorliegende Dauer von 36 Monaten Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU, dass bösartige Neubildungen des blutbildenden Systems und der Haut unter HU häufiger auftreten: Es traten im Verlauf von 36 Monaten unter HU bei fünf Patienten solche bösartige Neubildungen auf (bei zwei Patienten akute Leukämie, bei zwei weiteren Patienten Basalzellkarzinome und bei einem weiteren Patienten ein malignes Melanom), während unter Ropeginterferon alfa-2b keines dieser Ereignisse auftrat. Damit bestätigt sich anhand der vorgelegten Evidenz das bereits häufiger im Zusammenhang mit HU beschriebene höhere Leukämierisiko und das höhere Risiko sekundärer bösartiger Neubildungen der Haut (2-5).

### **Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **a) Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität bei Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b versus HU. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen etwaigen geringeren Nutzen bezüglich einer der Dimensionen Morbidität, Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Sicherheit/Verträglichkeit gegenüber. Die erwarteten Vorteile hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber HU zeigen sich auch bereits am völligen Fehlen von Leukämien und bösartiger Neubildungen der Haut über 36 Monate Behandlungsdauer unter Ropeginterferon alfa-2b, bei gleichzeitigem Auftreten dieser sehr schweren unerwünschten Ereignissen bei fünf Patienten unter HU.

Summarisch wird für **Ropeginterferon alfa-2b** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie HU für die **Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gesehen.

Die Charakteristika der Studienpatienten in der bewertungsrelevanten RCT PROUD-PV + CONTINUATION-PV über insgesamt 36 Monate Behandlungsdauer legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

**b) Teilpopulation der PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**

Für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** liegt keine Evidenz vor. Es ist damit ein **Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht belegt**.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Tabelle 4-4: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
PV-Patienten <b>ohne</b> Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
PV-Patienten <b>mit</b> Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU	Kein Zusatznutzen belegt

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ropeginterferon alfa-2b ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia Vera (PV) ohne symptomatische Milzvergrößerung (Splenomegalie) indiziert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll die vorhandene Evidenz zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dargestellt und diskutiert werden.

Durch das Beratungsgespräch beim G-BA (Beratungsanforderung 2017-B-139), das am 28.09.2017 stattgefunden hat (1), wird durch die differenzierte Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb des Anwendungsgebiets A eine Aufteilung in zwei Teilpopulationen nötig:

- Patienten im Indikationsgebiet, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen.
- Patienten im Indikationsgebiet, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.

### **Patientenpopulation:**

Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera (PV) ohne symptomatische Milzvergrößerung.

Diese Patientenpopulation wird dabei wie oben ausgeführt in zwei Teilpopulationen aufgeteilt, welche separat betrachtet werden:

- Patienten, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea (HU) aufweisen.
- Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.

### **Intervention:**

Ropeginterferon alfa-2b (AOP2014) in patientenindividueller Dosierung, subkutane Injektion.

### **Vergleichstherapie:**

Die Vergleichstherapie besteht getrennt für die beiden Teilpopulationen aus:

- Hydroxyurea (HU) für Patienten, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.
- Ruxolitinib für Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.

### **Endpunkte:**

Nachfolgend sind die patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die in den eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien erhoben wurden und zu denen Ergebnisse in diesem Nutzendossier dargestellt werden:

### **Morbidität:**

- Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36
- Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36
- Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36

- Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 12, 24 und 36
- Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36
- Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36
- HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) zu Monat 12, 24 und 36

#### Lebensqualität:

- EQ-5D: Mittlere Veränderungen im *Total Score* und in der *Visual Analogue Scale* (VAS) zu Monat 12, 24 und 36

#### Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle im gesamten Studienverlauf

#### Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf
- Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf

#### Studientypen:

Es werden die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) sowie deren Langzeit Follow-Up zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister

erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b (AOP2014) wird anhand der Studien dargestellt, die die Kriterien in der nachfolgenden Tabelle 4-5 erfüllen. Auf Grundlage dieser festgelegten Kriterien erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien. Im Anschluss an Tabelle 4-5 werden die einzelnen Kriterien schließlich begründet.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>E</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>A</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation	A1
Intervention	Ropeginterferon alfa-2b (AOP2014)	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	Hydroxyurea (bei Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) Ruxolitinib (bei Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU)	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Mortalität</li> <li>• Sicherheit/Verträglichkeit</li> </ul> sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 12 Monate	E7	kürzer als 12 Monate	A7

**Begründung der einzelnen Kriterien:****Patientenpopulation:**

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d.h. der Population, die durch die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels umfasst ist. Dies sind laut Indikation erwachsene Patienten, die an Polycythaemia Vera (PV) erkrankt sind und keine symptomatische Milzvergrößerung haben. Das Kriterium „symptomatische Milzvergrößerung“ wird zunächst bei der Studienselektion nicht berücksichtigt, es wird jedoch bei Studien, die die aufgeführten Kriterien prinzipiell erfüllen, zusätzlich eingeschätzt, ob die Patienten eine symptomatische Milzvergrößerung zu Studien-Baseline hatten oder nicht. Zusätzlich wird eine Unterscheidung vorgenommen, ob identifizierte relevante RCT Aussagen für die Teilpopulation mit oder ohne Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU liefern.

**Intervention:**

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels für die zugelassene Indikation. Ropeginterferon alfa-2b (AOP2014) wird demnach in patientenindividueller Dosierung mittels subkutaner Injektion verabreicht.

**Vergleichstherapie:**

Als Vergleichstherapie gilt die zweckmäßige Vergleichstherapie, wie sie vom G-BA festgelegt wurde. Diese besteht getrennt für die beiden Teilpopulationen aus:

- Hydroxyurea (HU) - für Patienten, die keine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.
- Ruxolitinib - für Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen.

**Endpunkte:**

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, welche die Morbidität, Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Indikationsgebiet beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

**Studientyp/Publicationstyp:**

Es wird ausschließlich nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, um den höchsten möglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen. Der Fokus bei der Studienelektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern diese zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

**Studiendauer:**

Studien mit einer Dauer von mindestens 12 Monaten werden für das vorliegende Indikationsgebiet als ausreichend angesehen, um Aussagen über Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels treffen zu können. Diese Mindeststudiendauer entspricht dem Beratungsergebnis des G-BA, der eine Studiendauer von 12 Monaten als im Indikationsgebiet akzeptabel für den Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens bewertet hat, jedoch längere Studiendauern als zusätzlich wünschenswert bewertet hat (1). Damit übereinstimmend wird eine patientenrelevante Studiendauer von 12 Monaten auch in den „*consensus statements from European LeukemiaNet (ELN) und der International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT)*“ von 2015 benannt (6).

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet zu identifizieren. Folgende Datenbanken wurden für die Recherche durchsucht:

- MEDLINE
- EMBASE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials.*

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (7) für die Suche nach RCT angewendet.

In jeder Datenbank wurde separat mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie recherchiert. Die einzelnen Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

Die systematische Literaturrecherche wurde am 08.07.2019 durchgeführt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional

kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde eine Recherche in den Studienregistern durchgeführt, um Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet zu identifizieren. Folgende Studienregister wurden für die Recherche durchsucht:

- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)
- *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP)
- *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR)
- [PharmNet.Bund](http://PharmNet.Bund).

In Anhang 4-B sind die jeweiligen Suchstrategien hinterlegt.

Die Recherche wurde am 08.07.2019 durchgeführt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte wurden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft wurden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wurde für die Treffer aus den Studienregistern angewendet. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Das Verzerrungspotenzial wurde anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F bewertet.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien wurde gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements beschrieben. Die Darstellung erfolgt in Anhang 4-E.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **Charakteristika der Studienpopulationen:**

Die Patientencharakteristika werden anhand demographischer Angaben sowie der Krankheitslast jeweils zu Studienbeginn beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- BMI
- Abstammung
- Dauer der PV-Erkrankung
- Dauer der HU-Behandlung
- JAK2 Allel-Last
- Hämatokritwerte
- Thrombozytenzahl

- Leukozytenzahl
- Milzvergrößerung (getrennt nach Geschlecht)
- Vorhandensein krankheitsspezifischer Symptome

### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:**

Als patientenrelevante Endpunkte werden Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit und Mortalität dargestellt. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden berichtet:

#### **Morbidität:**

- Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36
- Vollständiges hämatologisches Ansprechen zuzüglich normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36
- Vollständiges hämatologisches Ansprechen zuzüglich krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36

Das vollständige hämatologische Ansprechen setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen, die im Falle eines Ansprechens alle erfüllt sein müssen:

- Hämatokrit < 45 % ohne durchgeführte Phlebotomie in den vergangenen drei Monaten
- Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/L$
- Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/L$

Ein Patient gilt schließlich als Responder, falls alle drei o.g. hämatologischen Kriterien erfüllt sind. Diese drei Kriterien (und ihre Schwellenwerte) sind auch Bestandteil der Empfehlungen des *European LeukemiaNet* (ELN) für vollständiges Ansprechen (*complete response*) bzw. teilweisem Ansprechen (*partial response*) bei PV (8). In einer RCT bei Patienten mit PV wurde gezeigt, dass der Schwellenwert des Hämatokrit von 45 % entscheidend für eine signifikant bessere Prognose bzgl. kardiovaskulärer Mortalität und thromboembolischer Ereignisse ist (9). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA wird das hämatologische Ansprechen als patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt (1).

Die beiden zusätzlichen Operationalisierungen unter Hinzunahme der Milzgröße bzw. der krankheitsbezogenen Anzeichen/Symptome beziehen weitere patientenrelevante Komponenten als Responsekriterium ein und sind damit ebenfalls patientenrelevant.

Eine „normale Milzgröße“ liegt entsprechend der in der Studie - und damit für die Darstellung dieses Endpunktes im gesamten Modul 4 - verwendeten Definition vor, falls diese  $\leq 12$  cm (bei Frauen) bzw.  $\leq 13$  cm (bei Männern) beträgt.

Für krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome gelten folgende Kriterien, die für ein Ansprechen alle erfüllt sein müssen:

- 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

Eine detaillierte Liste der festgelegten krankheitsbezogenen Anzeichen bzw. Symptome ist in der Beschreibung der Operationalisierung dieses Endpunkts ersichtlich.

- Anteil der Patienten mit Hämatokrit  $< 45\%$  zu Monat 12 und 36
- Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/L$  zu Monat 12 und 36
- Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/L$  zu Monat 12 und 36
- Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12 und 36
- Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36

Diese Einzelkomponenten des oben beschriebenen Ansprechens sind unmittelbar patientenrelevant.

- Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 12, 24 und 36

Die sogenannte *maintenance rate* zeigt das vollständige hämatologische Ansprechen über einen längeren Zeitraum anstelle eines einzelnen Zeitpunkts. Diese „Verschärfung“ (das patientenrelevante Kriterium ist für einen Zeitraum erfüllt anstelle eines Zeitpunktes) des oben beschriebenen patientenrelevanten Endpunkts ist ebenfalls patientenrelevant.

- Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36
- Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36

Der Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder der JAK2-Mutation im Exon 12 im Zusammenhang mit einem erhöhten Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Wert ist eines der drei Hauptkriterien für die Diagnosestellung der PV nach den WHO-Kriterien zur Diagnose der PV (10). Es ist mittlerweile gezeigt worden, dass pegyliertes Interferon alfa-2a den Anteil an JAK2V617F-Allelen signifikant unter die Nachweisgrenze senken konnte (11); bei den Patienten dieser Studie traten in über 30 Monaten der

Beobachtungszeit unter Behandlung mit Interferon-alfa-2a außerdem keine Gefäßkomplikationen auf.

Es ist daher 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 herangezogen werden kann und damit Patientenrelevanz für eine frühe Nutzenbewertung im Indikationsgebiet der PV besitzt. Dies wird 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 % JAK2-Allel-Last, als auch bei Verwendung der JAK2-Allel-Last als kontinuierliche Variable (12).

Der G-BA hat in seinem Beratungsgespräch die JAK2 Allel-Last als „nicht unmittelbar patientenrelevant“ eingestuft (1). Die EMA hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens die erreichte Reduktion der JAK2 Allel-Last bei Behandlung mit Ropoginterferon alfa-2b wegen der Möglichkeit, dass dadurch das Fortschreiten der PV zu schwerwiegenderen Krankheitsformen verhindert werden kann, als potentiell bedeutenden Nutzen für Ropoginterferon alfa-2b eingeschätzt (13). Siehe auch Abschnitt 4.5.4 zur Verwendung von Surrogatendpunkten.

- HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) zu Monat 12, 24 und 36

Der HADS Fragebogen ist ein Instrument zur Selbstbeurteilung des Ängstlichkeits- und Depressionspotenzials der Patienten (14, 15). Anhand von jeweils sieben Fragen mit jeweils vier Antwortkategorien, werden potenzielle Verhaltensauffälligkeiten in einem *Depression Total Score* und einem *Anxiety Total Score* numerisch beurteilt. Beide Scores nehmen Werte zwischen 0 und 21 an, höhere Werte stehen hierbei für schwerere psychiatrische Symptome. Folgende Kategorien werden jeweils unterschieden: normale (0-7 Punkte), milde (8-10), mäßige (11-15) und schwere Symptomatik (16-21) (15). Patienten mit einem Wert von 11 oder höher in einer der Scores waren per Studienprotokoll von der Studienteilnahme der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT ausgeschlossen. Traten Werte von 11 oder höher im Studienverlauf auf, wurde die Teilnahme für den entsprechenden Patienten nach Beurteilung des Arztes abgebrochen.

Der HADS Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Evaluierung psychiatrischer Nebenwirkungen von Interferon alfa (16). Es handelt sich somit um einen patientenrelevanten Endpunkt.

## Lebensqualität:

- EQ-5D: Mittlere Veränderungen im *Total Score* und in der *Visual Analogue Scale* (VAS) zu Monat 12, 24 und 36

Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifend allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<http://www.euroqol.org>). Anhand von fünf Dimensionen (Mobilität; Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/körperliche Beschwerden; Angst/Depression) wird die Lebensqualität abgefragt und in einem gewichteten Summenscore (*Total Score*) zusammengefasst. Des Weiteren gibt der Patient auf einer visuellen Analogskala (VAS) seinen gesamtheitlichen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 wieder. (17, 18)

Der EQ-5D ist unmittelbar patientenrelevant, da er vom Patienten selbst berichtet wird und dessen Lebensqualität abbildet.

### **Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit:**

- Anzahl der Todesfälle im gesamten Studienverlauf
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf
- Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten
- Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf

Alle Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit bzw. die Mortalität sind unmittelbar patientenrelevant. Zusammen mit den dargestellten Endpunkten zur Wirksamkeit runden sie das Gesamtbild zur Abwägung des Nutzens bzw. Schadens der Therapie ab.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Studienprotokoll insbesondere die folgenden Ereigniskategorien definiert, welche auch in diesem Dossier dargestellt werden:

- Psychiatrische Ereignisse
- Okulare Ereignisse
- Immunreaktionen
- Bedeutsame krankheitsbezogene kardiovaskuläre Ereignisse.

### **Darstellung der Effektschätzer:**

Sowohl innerhalb als auch zwischen den beiden eingeschlossenen Studien werden einheitliche Operationalisierungen zur Darstellung der Ergebnisse verwendet, insbesondere da es sich im speziellen Fall um eine RCT und ihre Verlängerungsstudie handelt. Die Definition der Operationalisierung für die einzelnen Endpunkte pro Studie befindet sich jeweils in den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.

#### Wirksamkeit und Lebensqualität:

Als Effektschätzer werden für die 12-, 24- und 36-Monatsdaten pro Endpunkt primär diejenigen berichtet, die im Studienbericht angegeben sind. Für dichotome Endpunkte ist das in der Regel das relative Risiko inklusive des zugehörigen Konfidenzintervalls und des p-Werts. Für die Ergebnisse nach 36 Monaten werden zusätzlich das Odds Ratio sowie die Risikodifferenz angegeben, die *post hoc* im Rahmen der Zusatzanalysen berechnet wurden (zur spezifischen Methodik dieser Zusatzanalysen siehe auch die Ausführungen im Abschnitt 4.2.5.5 (Subgruppenanalysen)). Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, werden durch in der Regel durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte) beschrieben. Es werden adjustierte Mittelwertsdifferenzen mittels MMRM (*mixed model for repeated measurements*) und das zugehörige Hedges' g als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Welche Methodik im Einzelnen jeweils angewendet wird und nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben.

#### Sicherheit/Verträglichkeitsendpunkte:

Die berichteten Häufigkeiten von Patienten mit unerwünschten Ereignissen und die dazugehörigen Effektschätzer beruhen auf dem kompletten Datensatz des *Safety Set* bis zum Datenschnitt des Studienberichts der CONTINUATION-PV, d.h. umfassen die gesamte Studiendauer der PROUD-PV und der CONTINUATION-PV zu diesem Zeitpunkt. Dieser Vorgehensweise aus dem Studienbericht der CONTINUATION-PV wurde gefolgt, da für diese beiden Studien die Besonderheit zu beachten ist, dass es sich pro Behandlungsarm um unterschiedliche Berichtsintervalle handelt und Angaben für den gepoolten gesamte Studienverlauf das umfassendste Bild mit der besten Vergleichsbasis ermöglichen.

Diese Situation ist dadurch entstanden, dass durch Amendment 1 des Studienprotokolls der CONTINUATION-PV die zunächst nicht geplante Verlängerung auch des HU-Arms aufgenommen wurde. Zu dem Zeitpunkt war aber bereits ein Teil der Patienten im AOP2014-Arm in die Verlängerungsstudie übergegangen. Daraus resultiert ein zeitlicher Unterschied bezüglich der mittleren Zeiten pro Behandlungsarm, die die Patienten im Rahmen einer klinischen Studie beobachtet wurden, was unmittelbare Konsequenzen für das Verzerrungspotenzial von berichteten unerwünschten Ereignissen hat (da diese nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen und definiert sind). Die gesamte Behandlungsdauer (und damit die Exposition gegenüber der Studienmedikation) ist jedoch sehr gut vergleichbar, da die Patienten im HU/BAT-Arm auch in dieser sukzessiven Übergangsphase in die

CONTINUATION-PV weiterhin mit HU/BAT behandelt wurden. Im Ergebnis betrug die mediane Behandlungsdauer 155,7 Wochen (AOP2014) bzw. 156,0 Wochen (HU/BAT) und stimmt damit sehr gut überein. Die medianen Berichtsintervalle im Rahmen einer klinischen Studie differieren mit 155,7 Wochen (AOP2014) und 129,9 Wochen (HU/BAT) hingegen deutlich. Diese Situation ist auch im Studienbericht der CONTINUATION-PV sehr detailliert dargestellt und diskutiert. In der Konsequenz ist für alle Häufigkeits-Angaben und Effektschätzer zu den Sicherheits-Endpunkten von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dieses Verzerrungspotenzial führt dazu, dass insgesamt allenfalls die tatsächliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse im HU-Arm höher gewesen sein kann, als die hier zur Verfügung stehende Angabe, es also für die HU-Behandlungsgruppe zu einem „*under reporting*“ gekommen ist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Effektschätzer der Sicherheits-Endpunkte zuungunsten von AOP2014 verzerrt sind und somit primär eine Abschätzung im Sinne des Ausschlusses möglicher potentieller Risiken möglich ist.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Folgende Subgruppenfaktoren werden für die 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV in diesem Nutzendossier dargestellt:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter ( $\leq 60$  Jahre /  $> 60$  Jahre)
- Vorherige thromboembolische Ereignisse
- Vorherige Behandlung mit HU
- Region (Westeuropa / Osteuropa)

Die Subgruppenanalysen wurden *post hoc* im Rahmen dieser Dossiererstellung durchgeführt, *a priori* waren keine Subgruppenanalysen geplant.

Subgruppenergebnisse wurden für alle Endpunkte mit Ausnahme solcher, für die nur sehr wenige Ereignisse vorliegen (weniger als zehn Ereignisse in einer Subgruppe, siehe (19)), dargestellt. Die Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt berichtet, falls im entsprechenden Fall ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt, d.h. der Interaktionstest einen p-Wert von  $< 0,05$  zeigt (19). Die p-Werte der Interaktionstest für jeden untersuchten Subgruppenfaktor (pro Endpunkt) werden jedoch vollständig im Abschnitt der Subgruppenanalysen angegeben.

Bezüglich der für das Nutzendossier durchgeführten Zusatzanalysen (Subgruppenanalysen) bestehen für die entsprechenden Effektschätzer der gesamten Analysepopulation (FAS) bei fast allen dargestellten Endpunkten geringfügige Abweichungen zwischen den dafür eingesetzten statistischen Modellen und denen, die im Studienbericht (CONTINUATION-PV, 36-Monats-Daten) angewandt wurden. Dies führt zu numerischen Abweichungen in einer vernachlässigbaren Größenordnung (maximal in der zweiten, meistens nur in der dritten Nachkommastelle). Die Abweichungen in der Modellierung bestehen darin, dass für die Zusatzanalysen für die Effektschätzer nach 36 Monaten Behandlungsdauer nur dieser Zeitpunkt in die Modelle einbezogen wurde, während in den Modellen, die für die Analysen des Studienberichts verwendet wurden, alle Zeitpunkte einbezogen waren, auch bei der Analyse der Behandlungseffekte nach 36 Monaten Behandlungsdauer. Für die dargestellten Endpunkte

des EQ-5D und für alle Verträglichkeits-Endpunkte trifft dies jedoch nicht zu, da diese im Studienbericht ohne jegliche statistische Modelle ausgewertet wurden.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PROUD-PV	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	AOP2014, HU (Hydroxyurea)
CONTINUATION-PV	ja	ja	laufend	nicht definiert, Studie läuft bis zur Marktverfügbarkeit von Ropeginterferon alfa-2b (AOP2014)	AOP2014, beste verfügbare Therapie (BAT)

Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, BAT = *best available therapy*

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Obige Tabelle bildet den Stand zum 08.07.2019 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen*

*Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

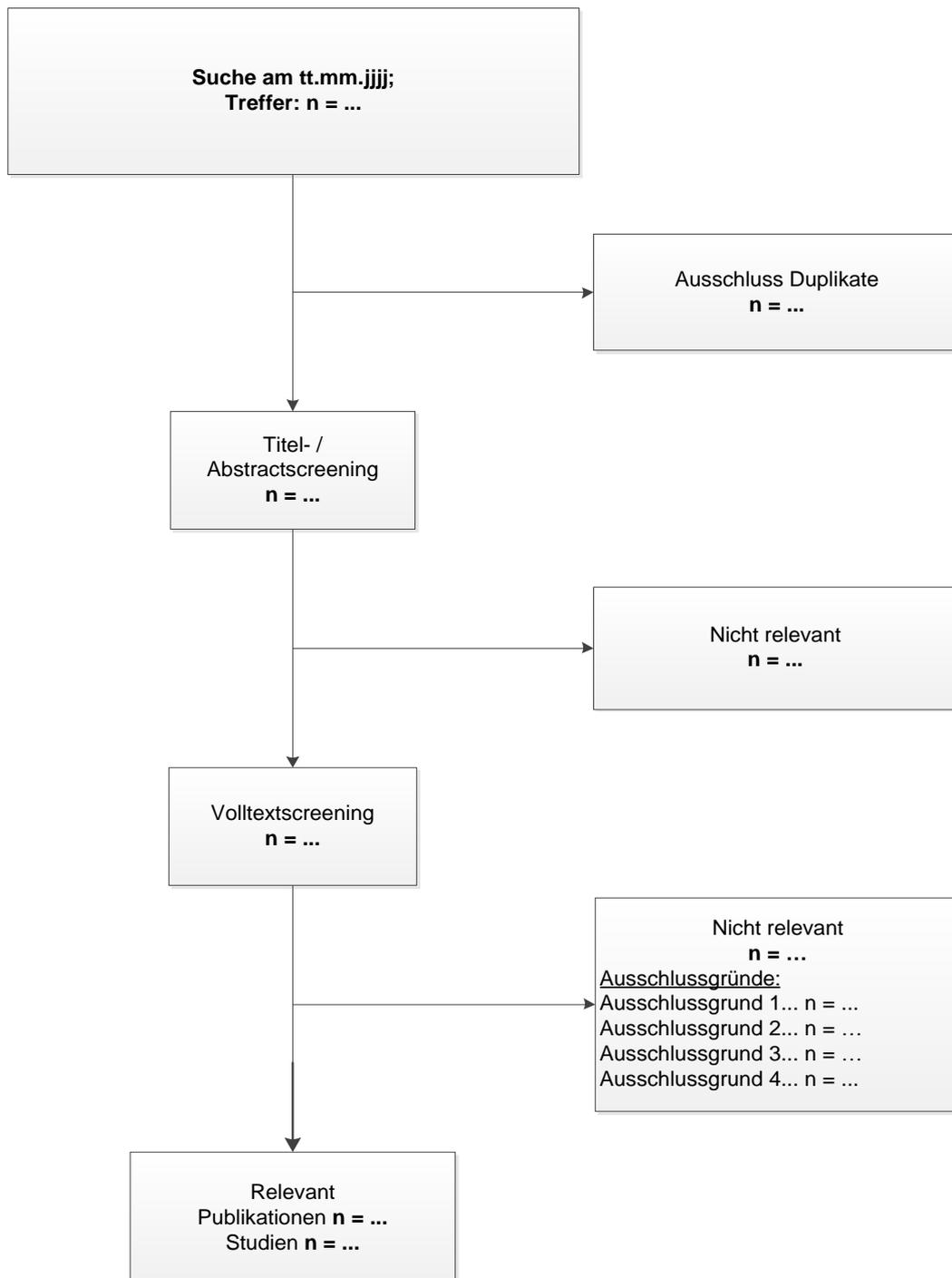


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

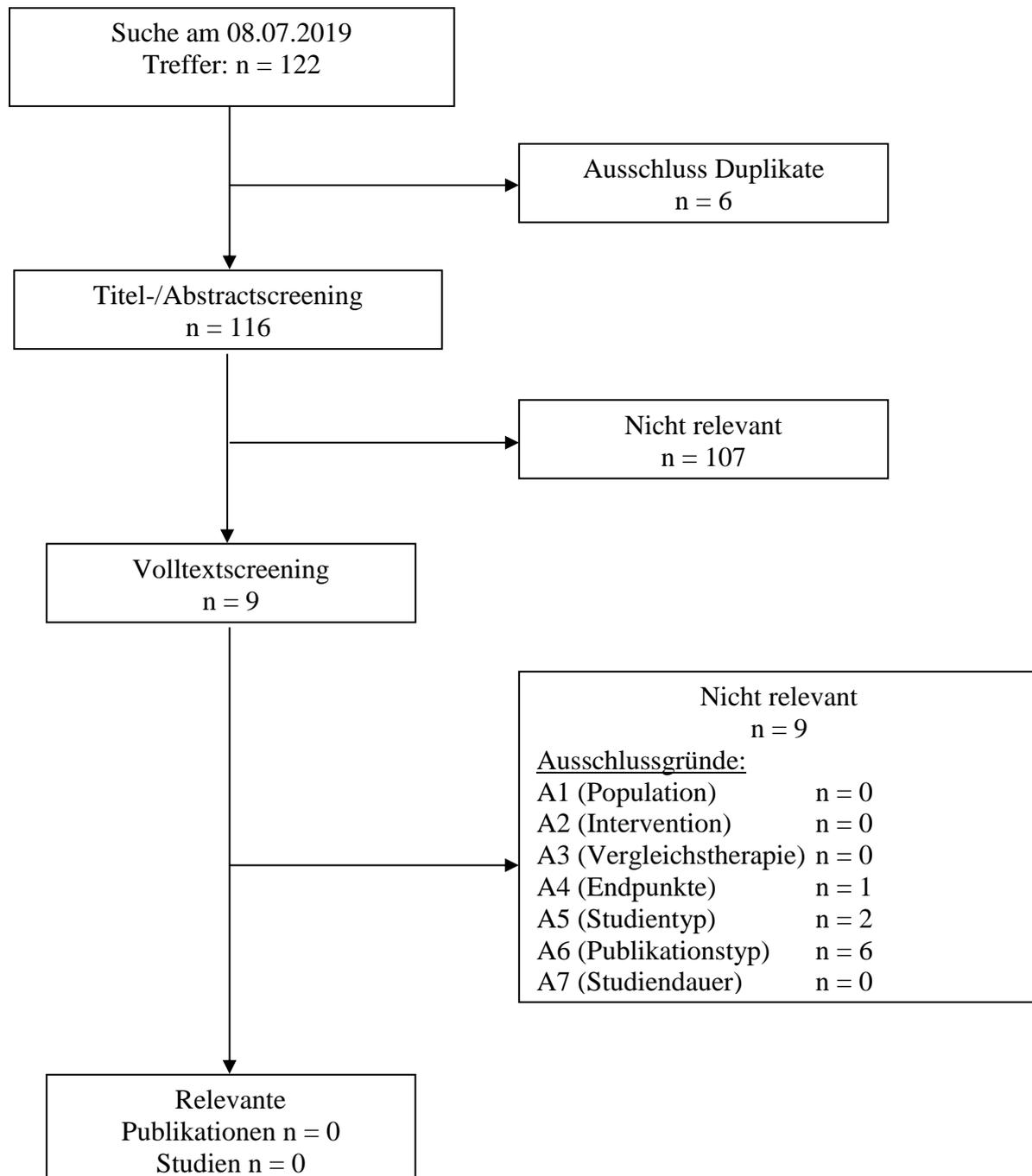


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche (Update) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegen die zVT

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
PROUD-PV	clinicaltrial.gov [NCT01949805] (20) EUCTR (21) ICTRP (22) Pharmnet.Bund (23)	ja	nein	abgeschlossen
CONTINUATION-PV	clinicaltrial.gov [NCT02218047] (24) EUCTR (25) ICTRP (26) Pharmnet.Bund (27)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle bildet den Stand zum 08.07.2019 ab.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
PROUD -PV	ja	ja	nein	ja (28)	ja (20-23)	nein
CONTINUATI ON-PV	ja	ja	nein	ja (29)	ja (24-27)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PROUD-PV	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera	AOP2014 (n=127) HU (n=130)	12 Monate Behandlung	13 Länder in Europa 10/2013 – 04/2016	hämatologisches Ansprechen + Milzgröße; Phlebotomien, hämatologische Parameter, Milzgröße, EQ-5D, JAK2 Allel-Last, krankheitsbezogene Symptome, unerwünschte Ereignisse
CONTINUATION- PV	RCT, offen, parallel, Langzeit Follow-Up Studie der PROUD-PV	Erwachsene Patienten mit Polycythaemia Vera, die zuvor an der PROUD-PV teilgenommen hatten	AOP2014 (n=95) BAT/HU (n=76)	aktuelle IA: 24 Monate Verlängerung der PROUD-PV	12 Länder in Europa 04/2014 – ongoing (Datenbankschluss der IA: 29/05/2018)	hämatologisches Ansprechen + Milzgröße + krankheitsbezogene Anzeichen und Symptome; Phlebotomien, hämatologische Parameter, Milzgröße, EQ-5D, JAK2 Allel-Last, krankheitsbezogene Symptome, unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: BAT = beste verfügbare Therapie (*best available therapy*), RCT = randomisierte kontrollierte Studie, HU = Hydroxyurea, IA = Interimsanalyse, JAK2 = Januskinase 2, EQ-5D = *European Quality of Life*

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AOP2014	HU	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PROUD-PV	Injektionen, s.c. verabreicht alle zwei Wochen, individuelle Dosierung, maximal 500 µg alle zwei Wochen	Kapseln zu je 500 mg, morgens und abends oral einzunehmen, individuelle Dosierung, maximal 3000 mg täglich	Titrationsphase bis Woche 12 Erhaltungsphase ab Woche 13
CONTINUATION-PV	Injektionen bzw. Pen, s.c. verabreicht alle zwei bis vier Wochen, individuelle Dosierung, maximal 500 µg alle zwei Wochen	beste verfügbare Therapie (BAT, <i>best available therapy</i> )	Fortführung der Behandlung der PROUD-PV

Es ist zu beachten, dass die Vergleichstherapie in der Studie CONTINUATION-PV (als Fortführung der in PROUD-PV randomisierten HU-Therapie) die „beste verfügbare Therapie“ (BAT), also eine patientenindividuell optimierte bestmögliche Vergleichstherapie ist. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Patienten im „BAT-Arm“ in der CONTINUATION-PV tatsächlich zu über 95 % eine HU-Therapie erhielten. Daher kann dieses Patientenkollektiv insgesamt, d.h. in der Studie PROUD-PV und in der CONTINUATION-PV, vollständig in die Bewertung einbezogen werden, da es zu über 95 % die zweckmäßige Vergleichstherapie erhielt.

Im Detail war die Situation wie folgt: Insgesamt erhielten alle 76 Patienten (d.h. 100 %) im BAT-Arm über 24 Monate mindestens einmal HU. Zusätzlich erhielten 4 Patienten (5,3 %) im Studienverlauf Pegasys, je 2 (2,6 %) Patienten ASS, Rofern A oder AOP2014, sowie 1 Patient (1,3 %) Jakavi. Insgesamt erhielten am Ende von PROUD-PV (Baseline der CONTINUATION-PV) 95,8 % der BAT-Patienten HU als primäre Therapie (und 4,2 % ASS). Nach 12 Monaten in der CONTINUATION-PV (Gesamtbehandlungsdauer damit 24 Monate) waren dies 98,1 % und nach 24 Monaten (Gesamtbehandlungsdauer 36 Monate) 97,0 % der Patienten auf HU als primärer Therapie. Damit erfüllt die BAT-Therapie das Kriterium der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie HU. Es wird deshalb im Folgenden in diesem Modul 4 nicht in jedem Falle die Angabe „BAT/HU“ gewählt (vor allem in Tabellen, um Platz zu sparen), sondern stattdessen „HU“.

Aus den beschriebenen Charakteristika der Studien und Interventionen in Tabelle 4-10 bzw. Tabelle 4-11 ergibt sich, dass die Studien hinsichtlich der Zusatznutzenbewertung ausschließlich und komplett für die **Teilpopulation der Patienten ohne Resistenz bzw.**

**Intoleranz gegenüber HU** relevant sind. Die genannten Studien sind gleichzeitig auch die Basis der Zulassung für Ropeginterferon alfa-2b.

Für die **Teilpopulation** der Zielpopulation der **Patienten mit Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU** liegen hingegen keine RCT vor, so dass für diese Teilpopulation keine Evidenzbewertung möglich ist. Es wurde auch keine Evidenz zu dieser, durch die Festlegung der ZVT definierten, Teilpopulation der Indikation im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Ropeginterferon alfa-2b vorgelegt.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie PROUD-PV bzw. CONTINUATION-PV<sup>a</sup></b>	<b>AOP2014 N=95</b>	<b>HU N=76</b>
Geschlecht, n (%)		
weiblich	48 (50,5)	40 (52,6)
männlich	47 (49,5)	36 (47,4)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	57,4 ± 10,62	57,5 ± 11,46
Anzahl der Patienten ≤ 60 Jahre / > 60 Jahre, n (%)		
≤ 60 Jahre	56 (58,9)	39 (51,3)
> 60 Jahre	39 (41,1)	37 (48,7)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m <sup>2</sup> ]	26,6 ± 3,97	26,5 ± 4,09
Abstammung, n (%)		
weiß	95 (100,0)	76 (100,0)
Anzahl der Patienten pro Region <sup>c</sup> , n (%)		
Osteuropa	81 (85,3)	65 (85,5)
Westeuropa	14 (14,7)	11 (14,5)
Dauer der PV-Erkrankung, Median [Min-Max] [Monate]	1,8 [0-145,5]	1,6 [0-91,6]
Anzahl der Patienten mit HU-Vorbehandlung, n (%)		
mit HU Vorbehandlung	31 (32,6)	25 (32,9)
ohne HU-Vorbehandlung	64 (67,4)	51 (76,1)
Dauer der HU-Behandlung, Median [Min-Max] [Monate]	9,5 [0,9-30,9]	8,2 [1,0-36,4]
JAK2 Allel-Last, n (%)		
positiv	94 (98,9)	74 (97,4)
unbekannt	1 (1,1)	2 (2,6)
JAK2 Allel-Last, Mittelwert ± SD [%]	42,8 ± 23,40	42,9 ± 23,01
Hämatokrit, Mittelwert ± SD [%]	48,3 ± 5,30	49,9 ± 5,52
Thrombozyten, Mittelwert ± SD [10 <sup>9</sup> /L]	546,5 ± 280,3	511,9 ± 244,3
Leukozyten, Mittelwert ± SD [10 <sup>9</sup> /L]	11,8 ± 4,93	12,2 ± 4,43
Milzvergrößerung <sup>c</sup> , n (%)		
gesamt		
ja	56 (58,9)	40 (52,6)
nein	39 (41,1)	36 (47,4)
Frauen		

Männer	ja	21 (43,8)	18 (45,0)
	nein	27 (56,3)	22 (55,0)
	ja	35 (74,5)	22 (61,1)
	nein	12 (25,5)	14 (38,9)
Milzgröße, Mittelwert $\pm$ SD [cm]			
gesamt		13,7 $\pm$ 3,15	13,3 $\pm$ 2,98
Frauen		12,8 $\pm$ 3,02	12,5 $\pm$ 3,00
Männer		14,7 $\pm$ 3,03	14,2 $\pm$ 2,71
Anzahl der Patienten mit vorhergehenden thromboembolischen Ereignissen, n (%)			
mit vorherg. thromboembolische Ereignisse		21 (22,1)	14 (18,4)
ohne vorherg. thromboembolischen Ereignissen		74 (77,9)	62 (81,6)
Vorhandensein krankheitsspezifischer Symptome, n (%)			
ja		15 (15,8)	17 (22,4)
nein		80 (84,2)	59 (77,6)
Quelle: Tabelle 14.1.3.1.1-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV			
<sup>a</sup> Es sind die Patientencharakteristika zu Baseline der „36-Monats-Population“ der Studie PROUD-PV dargestellt.			
<sup>b</sup> Osteuropa: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Ukraine; Westeuropa: Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien			
<sup>c</sup> Milzvergrößerung ist definiert als > 12 cm (Frauen) bzw. > 13 cm (Männer).			
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, BMI = Body Mass Index, PV = Polycythaemia Vera, JAK2 = Januskinase 2, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum			

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Patientenpopulationen beider Studienarme sind bzgl. ihrer Patientencharakteristika und ihrer Krankheitsschwere sehr gut vergleichbar. Es handelt sich um europäische Patienten, die im Mittel knapp 60 Jahre alt sind. Die Diagnose der PV liegt im Median etwas weniger als zwei Jahre zurück, und die Patienten sind zu ca. zwei Drittel nicht mit HU vorbehandelt. Der Anteil der Patienten mit vergrößerter Milz liegt zwischen 50 % und 60 %. Krankheitsspezifische Symptome liegen etwas häufiger im HU-Arm vor (22,4 % vs. 15,8 %).

Da die Studiendurchführung ausschließlich in Europa stattfand und da das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht wurden, ist von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Es werden in diesem Modul 4 A durchgehend und ausschließlich die Resultate für die „36-Monats-Population“ („36 months population“) berichtet, welche diejenigen Patienten umfasst,

die PROUD-PV beendet hatten und in der Verlängerungsstudie CONTINUATION-PV weiterbehandelt wurden. Die „36-Monats-Population“ der PROUD-PV entspricht dem FAS der CONTINUATION-PV, da alle Patienten, die die PROUD-PV fortgesetzt haben das FAS der CONTINUATION-PV darstellen. Dies betrifft die Baseline-Daten (wo zutreffend) sowie die Ergebnisse nach 12, 24 und 36 Monaten Behandlungsdauer.

Außer für alle Endpunkte zur Wirksamkeit werden auch die Ergebnisse zur Lebensqualität für die 36-Monats-Population berichtet. Für die Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit sind die Ergebnisse anhand der „36-Monats-Population“ über den gesamten Studienverlauf je Behandlungsgruppe angegeben (d.h. für alle betreffenden Patienten über ihre jeweilige maximal Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer der beiden Studien PROUD-PV und CONTINUATION-PV subsummiert).

Für die **Teilpopulation** der Zielpopulation der **Patienten mit Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU** liegen keine RCT vor, so dass für diese Teilpopulation keine Evidenzbewertung möglich ist.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROUD-PV	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CONTINUATION-PV	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der PROUD-PV handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie über 12 Monate Behandlungsdauer. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte zufällig. Die CONTINUATION-PV, als Verlängerungsstudie der PROUD-PV, stellt bisher die Ergebnisse bei einer für weitere 24 Monate laut Randomisierung fortgesetzten Behandlung bereit, damit liegen also Ergebnisse für eine Gesamtbehandlungsdauer von 36 Monaten zur Verfügung.

Die Studien waren nicht verblindet, d.h. sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Es existiert darüber hinaus eine ergebnisunabhängige Berichtserstattung und es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen könnten.

Die offene Studiendurchführung gibt *per se* keinen Anlass, der Studie ein hohes Verzerrungspotenzial zuzuschreiben. Sofern sich das auf Endpunktebene anders verhält, ist dies in den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisse sowie in Anhang 4-F beschrieben.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	erhoben in Studie PROUD-PV	erhoben in Studie CONTINUATION-PV
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12 und 36	ja	ja
Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < $400 \times 10^9/L$ zu Monat 12 und 36	ja	ja
Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < $10 \times 10^9/L$ zu Monat 12 und 36	ja	ja
Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12 und 36	ja	ja

Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptomen zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen ( <i>maintenance rate</i> ) zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
EQ-5D: Mittlere Veränderungen im <i>Total Score</i> und in der <i>Visual Analogue Scale</i> zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
HADS: Mittlere Veränderungen im Depressions- und im Ängstlichkeitsscore zu Monat 12, 24 und 36	ja	ja
Mortalität	ja	ja
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	ja	ja
Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	ja	ja
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten	ja	ja
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf	ja	ja

#### 4.3.1.3.1 Hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-15: Operationalisierung von hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Der Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math></li> <li>• Normale Milzgröße: <math>\leq 12</math> cm für Frauen, <math>\leq 13</math> cm für Männer.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle vier Kriterien erfüllt sind. Die Analyse bzw. die Beurteilung aller vier Parameter erfolgte jeweils verblindet in einem Zentrallabor. Die Analyse erfolgte mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis (die letzten drei genannten Variablen sind die Faktoren der stratifizierten Randomisierung). Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“). Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Der Endpunkt setzt sich aus vier Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math></li> <li>• Normale Milzgröße: <math>\leq 12</math> cm für Frauen, <math>\leq 13</math> cm für Männer.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle vier Kriterien erfüllt sind. Die Analyse der drei Laborparameter erfolgte an den jeweiligen Studienzentren, die Beurteilung der Milzgröße per Ultraschallmessung.</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis. Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Für Monat 36 werden zusätzlich das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die für die Faktoren der stratifizierten Randomisierung adjustiert sind.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 und 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt. Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATIO N-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Einzelkomponenten des Endpunkts verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse lokal in den Studienzentren. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Durch die fehlende Verblindung der Endpunkterheber (insbesondere bezüglich der Milzgrößenbestimmung) in der CONTINUATION-PV wird für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non-Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
Monat 12	95/91	76/76	27 (29,7)	33 (43,4)	0,68 [0,45; 1,03], p=0,066
Monat 24	95/91	76/67	34 (37,4)	23 (34,3)	1,09 [0,72; 1,65], p=0,675
Monat 36	95/90	76/69	38 (42,2)	21 (30,4)	1,36 [0,89; 2,07], p=0,159 1,63 [0,82; 3,21], p=0,161 NA

Quellen: Tabelle 14.2.2.1.1-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 1.2.1.1 der Zusatzanalysen

<sup>a</sup> Log-binomiales Modell mit den Kovariablen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis.

<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils für die Modelle der Zusatzanalysen vor.

Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar

Nach 12 Monaten liegt die Responderate der Patienten im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (43,4 % vs. 29,7 %). Nach 24 und 36 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegen jeweils höhere Responderaten unter AOP2014 als unter HU vor (37,4 % vs. 34,3 % bzw. 42,2 % vs. 30,4 %). Die Unterschiede in den Therapiearmen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Verlauf dieses Endpunkts.

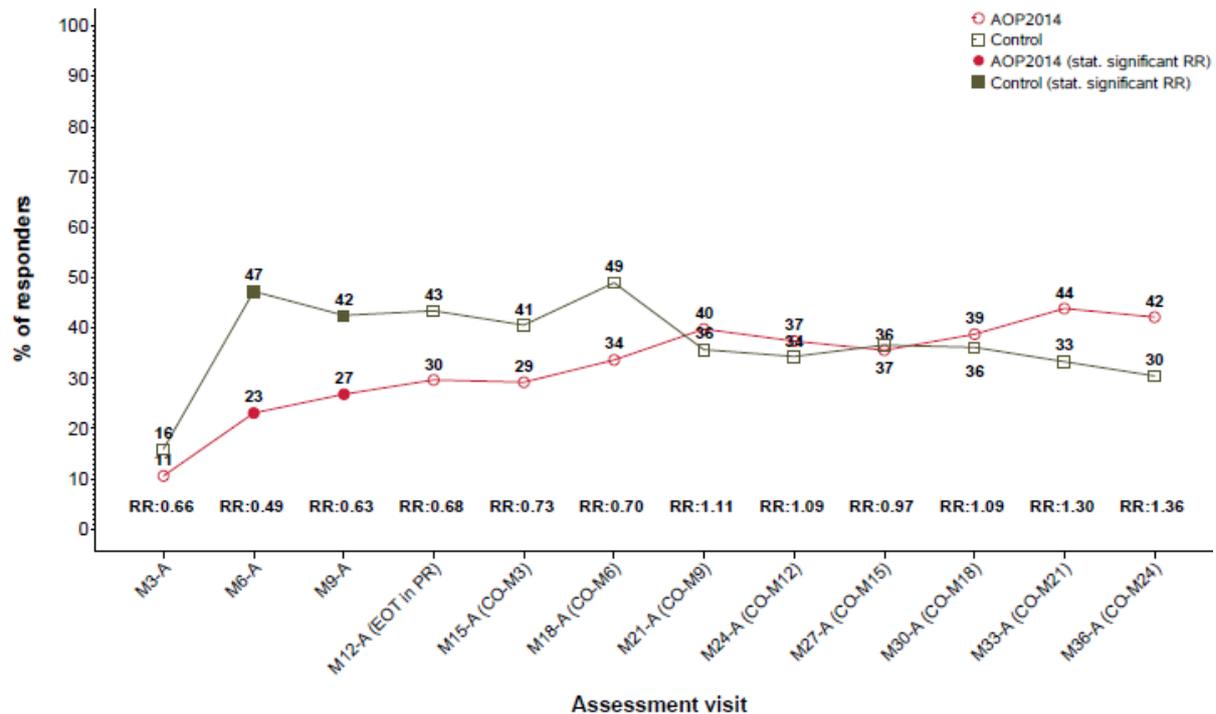


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf für das hämatologische Ansprechen + normale Milzgröße

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Der Endpunkt setzt sich aus drei Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math>.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle drei Kriterien erfüllt sind. Die Analyse bzw. die Beurteilung aller drei Laborparameter erfolgte jeweils verblindet in einem Zentrallabor.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis (die letzten drei genannten Variablen sind die Faktoren der stratifizierten Randomisierung). Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“). Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Der Endpunkt setzt sich aus drei Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math>.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle drei Kriterien erfüllt sind. Die Analyse bzw. die Beurteilung aller drei Laborparameter erfolgte in den jeweiligen Studienzentren.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis. Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Für Monat 36 werden zusätzlich das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die für die Faktoren der stratifizierten Randomisierung adjustiert sind.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt. Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATIO N-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Einzelkomponenten des Endpunkts verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse lokal in den Studienzentren, was aber hinsichtlich des objektiven Charakters der Parameter zu keiner Verzerrung führt. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non-Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
Monat 12	95/95	76/76	59 (62,1)	57 (75,0)	0,85 [0,70; 1,04], p=0,120
Monat 24	95/95	76/67	67 (70,5)	33 (49,3)	1,42 [1,08; 1,86], p=0,011
Monat 36	95/95	76/74	67 (70,5)	38 (51,4)	1,38 [1,07; 1,79], p=0,012 2,20 [1,14; 4,24], p=0,009 18,85% [4,89%; 32,81%], p=0,008
Quellen: Tabelle 14.2.2.2.1-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 1.2.2.1 der Zusatzanalysen					
<sup>a</sup> Log-binomiales Modell mit den Kovariablen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis.					
<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die Modelle der Zusatzanalysen.					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Nach 12 Monaten liegt die Responderate der Patienten im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (75,0 % vs. 62,1 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Nach 24 und 36 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegen höhere Responderaten unter AOP2014 als unter HU vor (70,5 % vs. 49,3 % bzw. 70,5 % vs. 51,4 %). Dieser Unterschied ist jeweils statistisch signifikant (p=0,011 bzw. p=0,012).

Abbildung 4 zeigt den zeitlichen Verlauf dieses Endpunkts.

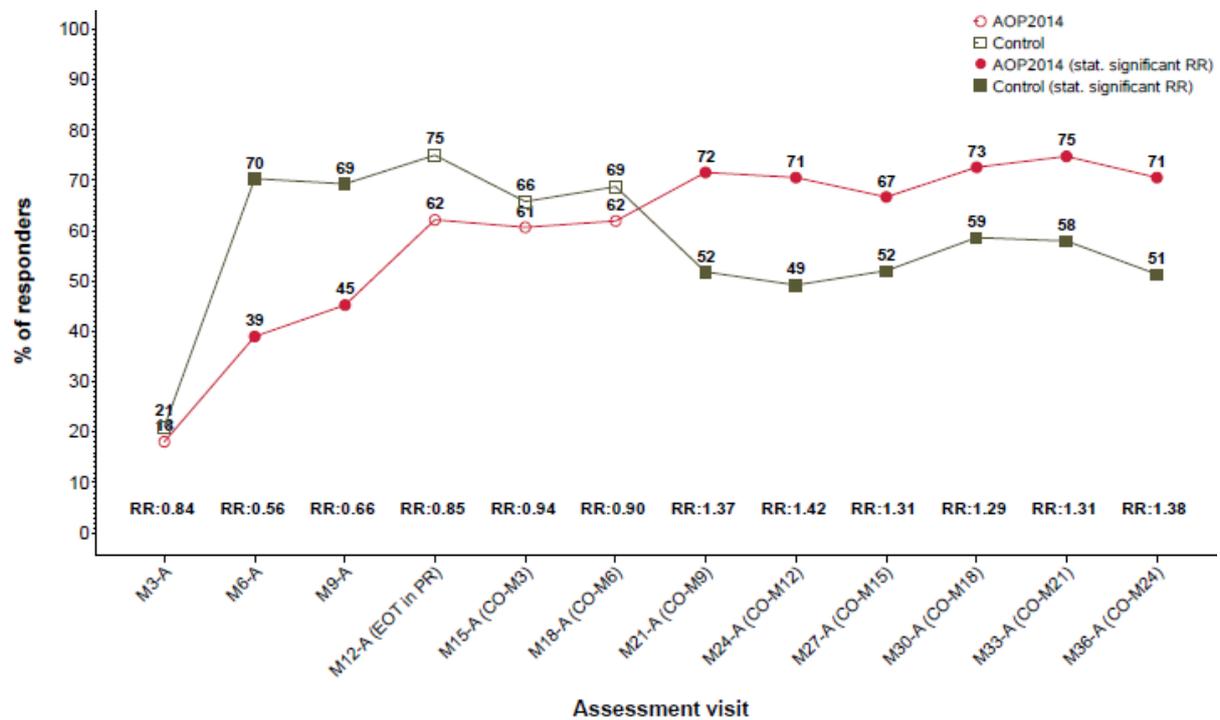


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf für das hämatologische Ansprechen

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.3 Hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-21: Operationalisierung von hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Der Endpunkt setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math></li> <li>• Heilung oder Besserung für mind. ein krankheitsbezogenes Anzeichen</li> <li>• Heilung oder Besserung für mind. ein krankheitsbezogenes Symptom</li> <li>• Kein neu aufgetretenes krankheitsbezogenes Anzeichen bzw. Symptom, welches bei Baseline nicht vorlag.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle obigen Kriterien erfüllt sind. Die Analyse bzw. die Beurteilung aller drei Laborparameter erfolgte jeweils verblindet in einem Zentrallabor. Die krankheitsbezogenen Anzeichen bzw. Symptome wurden anhand der dokumentierten unerwünschten Ereignisse und der medizinischen Vorgeschichte kategorisiert.</p> <p>Falls weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf krankheitsbezogene Anzeichen bzw. Symptome auftraten, wurde das Ansprechen anhand der hämatologischen Parameter beurteilt.</p> <p>Als krankheitsbezogene Anzeichen gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>splenomegaly, hepatosplenomegaly</i>.</p> <p>Als krankheitsbezogene Symptome gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>angina pectoris, angina unstable, breast pain, cardiac failure, cardiac failure acute, conjunctival haemorrhage, embolism, epistaxis, erythromelalgia, femoral artery occlusion, gingival bleeding, haematemesis, haematoma, haemoglobin decreased, haemorrhagic transformation stroke, headache, chest pain, ischaemic limb pain, ischaemic stroke, metrorrhagia, microangiopathy, migraine, migraine with aura, pain in extremity, peripheral arterial occlusive disease, peripheral circulatory failure, peripheral coldness, phlebitis, pruritus, pruritus generalized, Raynaud's phenomenon, rectal haemorrhage, retinal vascular disorder, splenic infarction, subclavian steal syndrome, subcutaneous haematoma, truncus coeliacus thrombosis, uterine haemorrhage, vascular pain, venous thrombosis</i>.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis (die letzten drei genannten Variablen sind die Faktoren der stratifizierten Randomisierung). Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“). Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>

<p>CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)</p>	<p>Der Endpunkt setzt sich aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math></li> <li>• Heilung oder Besserung für mind. ein krankheitsbezogenes Anzeichen</li> <li>• Heilung oder Besserung für mind. ein krankheitsbezogenes Symptom</li> <li>• Kein neu aufgetretenes krankheitsbezogenes Anzeichen bzw. Symptom, welches bei Baseline nicht vorlag.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle obigen Kriterien erfüllt sind. Die Analyse bzw. die Beurteilung aller drei Laborparameter erfolgte in den jeweiligen Studienzentren. Die krankheitsbezogenen Anzeichen bzw. Symptome wurden anhand der dokumentierten unerwünschten Ereignisse und der medizinischen Vorgeschichte kategorisiert.</p> <p>Falls weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf krankheitsbezogene Anzeichen bzw. Symptome auftraten, wurde das Ansprechen anhand der hämatologischen Parameter beurteilt.</p> <p>Als krankheitsbezogene Anzeichen gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>splenomegaly, hepatosplenomegaly</i>.</p> <p>Als krankheitsbezogene Symptome gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>angina pectoris, angina unstable, breast pain, cardiac failure, cardiac failure acute, conjunctival haemorrhage, embolism, epistaxis, erythromelalgia, femoral artery occlusion, gingival bleeding, haematemesis, haematoma, haemoglobin decreased, haemorrhagic transformation stroke, headache, chest pain, ischaemic limb pain, ischaemic stroke, metrorrhagia, microangiopathy, migraine, migraine with aura, pain in extremity, peripheral arterial occlusive disease, peripheral circulatory failure, peripheral coldness, phlebitis, pruritus, pruritus generalized, Raynaud's phenomenon, rectal haemorrhage, retinal vascular disorder, splenic infarction, subclavian steal syndrome, subcutaneous haematoma, truncus coeliacus thrombosis, uterine haemorrhage, vascular pain, venous thrombosis</i>.</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis. Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Für Monat 36 werden zusätzlich das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die für die Faktoren der stratifizierten Randomisierung adjustiert sind.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt. Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>
---	--

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CONTINUATION N-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Laborparameter verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse der Laborparameter lokal in den Studienzentren, was aber hinsichtlich des objektiven Charakters der Parameter zu keiner Verzerrung führt. Die Erhebung der krankheitsbezogenen Anzeichen und Symptome wurde unverblindet vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Insgesamt muss für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung bei der Beurteilung der krankheitsbezogenen Anzeichen und Symptome von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non-Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
					AOP2014 vs. HU
Monat 12	95/95	76/76	44 (46,3)	39 (51,3)	0,91 [0,67; 1,23], p=0,525
Monat 24	95/95	76/71	47 (49,5)	27 (38,0)	1,27 [0,89; 1,81], p=0,183
Monat 36	95/95	76/74	50 (52,6)	28 (37,8)	1,42 [1,01; 2,00], p=0,044 1,74 [0,92; 3,31], p=0,091 14,32% [-0,41%; 29,05%], p=0,057
Quellen: Tabelle 14.2.2.1.2-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 1.2.3.1 der Zusatzanalysen					
<sup>a</sup> Log-binomiales Modell mit den Kovariablen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis.					
<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die Modelle der Zusatzanalysen vor.					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Nach 12 Monaten liegt die Responderate der Patienten im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (51,3 % vs. 46,3 %). Nach 24 und 36 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegen höhere Responderaten unter AOP2014 als unter HU vor (49,5 % vs. 38,0 % bzw. 52,6 % vs. 37,8 %). Der Unterschied zu Woche 36 ist statistisch signifikant (p=0,044).

Abbildung 5 zeigt den zeitlichen Verlauf dieses Endpunkts.

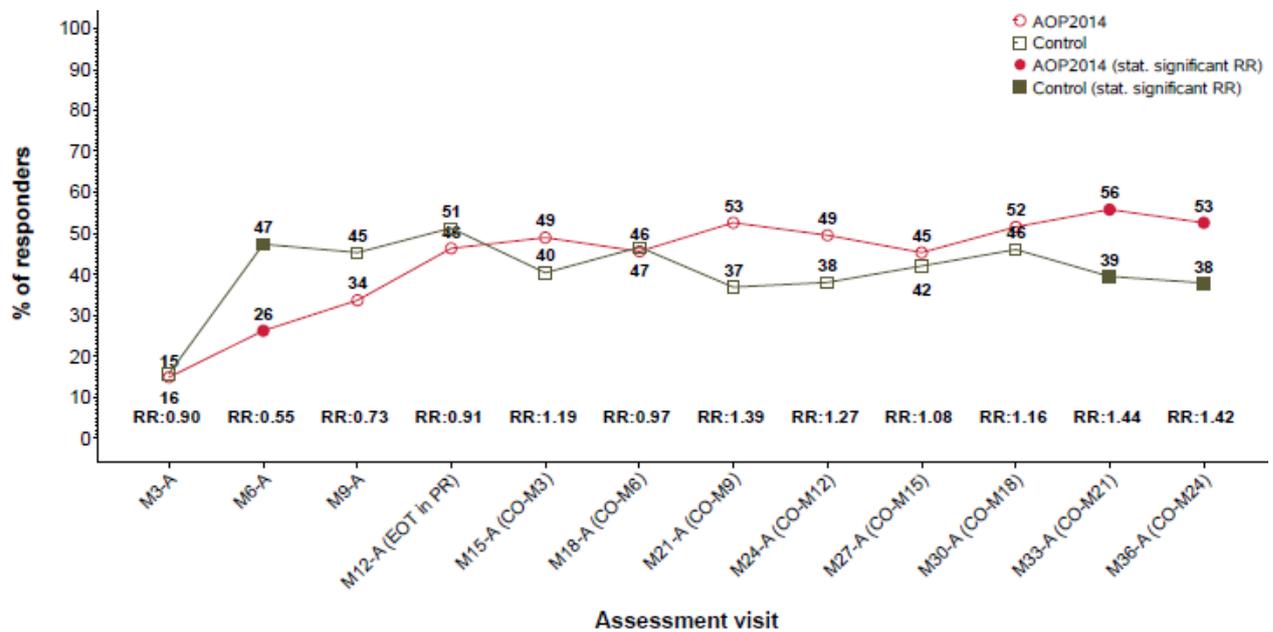


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf für das hämatologische Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.4 Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit Hämatokrit &lt; 45% dargestellt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte verblindet in einem Zentrallabor.</p> <p>Als Effektschätzer wird das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (d.h. Hämatokrit <math>\geq</math> 45%).</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“).</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit Hämatokrit &lt; 45% dargestellt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte in den jeweiligen Studienzentren.</p> <p>Als Effektschätzer wird für 24 Monate das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (d.h. Hämatokrit <math>\geq</math> 45%).</p> <p>Für Monat 36 werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die für die Faktoren der stratifizierten Randomisierung adjustiert sind.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Hämatokrit &lt; 45% zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Laborwerte des Endpunkts verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse lokal in den Studienzentren, was aber hinsichtlich des objektiven Charakters der Parameter zu keiner Verzerrung führt. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non-Missings <sup>a</sup>		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
Monat 12	95	76	59 (62,1)	61 (80,3)	0,77 [0,64; 0,94], p=0,009
Monat 24	95	76	67 (70,5)	40 (52,6)	1,34 [1,04; 1,72], p=0,022
Monat 36	95/95	76/74	70 (73,7)	54 (73,0)	1,04 [0,86; 1,25], p=0,673 1,01 [0,50; 2,04], p=0,969 2,03% [-11,42%; 15,48%], p=0,768
Quellen: Tabelle 14.2.2.1.5-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV sowie eigene Berechnungen, Tabelle 1.2.6.1 der Zusatzanalysen					
<sup>a</sup> Diese Auswertung liegt nur für die 36-Monatsdaten vor.					
<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die 36-Monatsdaten vor.					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Nach 12 Monaten liegt die Responderate der Patienten im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (80,3 % vs. 62,1 %). Nach 24 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegen höhere Responderaten unter AOP2014 als unter HU vor (70,5 % vs. 52,6 %). Die Unterschiede in den Therapiearmen sind jeweils statistisch signifikant (p=0,009 bzw. p=0,022). Zu Monat 36 ist kein wesentlicher Unterschied in der Responderate beider Therapiearme zu erkennen (73,3 % vs. 73,0 %).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.5 Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl $< 400 \times 10^9/L$ zu Monat 12, 24 und 36 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit einer Thrombozytenzahl <math>&lt; 400 \times 10^9/L</math> dargestellt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte verblindet in einem Zentrallabor.</p> <p>Als Effektschätzer wird das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (Thrombozytenzahl <math>\geq 400 \times 10^9/L</math>).</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“).</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit einer Thrombozytenzahl <math>&lt; 400 \times 10^9/L</math> dargestellt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte in den jeweiligen Studienzentren.</p> <p>Als Effektschätzer wird für 24 Monate das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (Thrombozytenzahl <math>\geq 400 \times 10^9/L</math>).</p> <p>Für Monat 36 werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die adjustiert sind für die Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATIO N-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Laborwerte des Endpunkts verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse lokal in den Studienzentren, was aber hinsichtlich des objektiven Charakters des Parameters zu keiner Verzerrung führt. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non-Missings <sup>a</sup>		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
Monat 12	95	76	85 (89,5)	70 (92,1)	0,97 [0,88; 1,07] p=0,551
Monat 24	95	76	79 (83,2)	52 (68,4)	1,20 [1,003; 1,44], p=0,046
Monat 36	95/95	76/74	78 (82,1)	54 (73,0)	1,16 [1,00; 1,35], p=0,046 1,62 [0,75; 3,47], p=0,218 11,11% [-0,37%; 22,58%], p=0,058
Quellen: Tabelle 14.2.2.1.5-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV sowie eigene Berechnungen, Tabelle 1.2.7.1 der Zusatzanalysen					
<sup>a</sup> Diese Auswertung liegt nur für die 36-Monatsdaten vor.					
<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die 36-Monatsdaten vor.					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Nach 12 Monaten sind die Responderate der Patienten in beiden Armen vergleichbar (89,5 % vs. 92,1 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Nach 24 und 36 Monaten liegen höhere Responderaten unter AOP2014 als unter HU vor (83,2 % vs. 68,4 % bzw. 82,1 % vs. 73,0 %). Der Unterschied zu Monat 24 und zu Monat 36 ist jeweils statistisch signifikant (p=0,046).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.6 Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl $< 10 \times 10^9/L$ zu Monat 12, 24 und 36 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit einer Leukozytenzahl <math>&lt; 10 \times 10^9/L</math> dargestellt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte verblindet in einem Zentrallabor.</p> <p>Als Effektschätzer wird das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (Leukozytenzahl <math>\geq 10 \times 10^9/L</math>).</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“).</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit einer Leukozytenzahl <math>&lt; 10 \times 10^9/L</math> dargestellt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte in den jeweiligen Studienzentren.</p> <p>Als Effektschätzer wird für Monat 24 das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (Leukozytenzahl <math>\geq 10 \times 10^9/L</math>).</p> <p>Für Monat 36 werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die adjustiert sind für die Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATIO N-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Laborwerte des Endpunkts verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse lokal in den Studienzentren, was aber hinsichtlich des objektiven Charakters des Parametes zu keiner Verzerrung führt. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non-Missings <sup>a</sup>		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
Monat 12	95	76	84 (88,4)	73 (96,1)	0,92 [0,84; 1,003], p=0,059
Monat 24	95	76	81 (85,3)	53 (69,7)	1,22 [1,03; 1,45], p=0,021
Monat 36	95/95	76/74	82 (86,3)	59 (79,7)	1,08 [0,94; 1,25], p=0,267 <sup>c</sup> 1,43 [0,62; 3,34], p=0,403 6,59% [-4,89%; 18,06], p=0,261 <sup>c</sup>

Quellen: Tabelle 14.2.2.1.5-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV sowie eigene Berechnungen, Tabelle 1.2.8.1 der Zusatzanalysen

<sup>a</sup> Diese Auswertung liegt nur für die 36-Monatsdaten vor.  
<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die 36-Monatsdaten vor.  
<sup>c</sup> Nicht-adjustierter Effektschätzer angegeben, da das entsprechende Modell nicht konvergiert.

Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar

Nach 12 Monaten liegt die Responderate der Patienten im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (96,1 % vs. 88,4 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Nach 24 und 36 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegen höhere Responderaten unter AOP2014 als unter HU vor (85,3 % vs. 69,7 % bzw. 86,3 % vs. 79,7 %). Der Unterschied zu Monat 24 ist statistisch signifikant (p=0,021).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.7 Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit normaler Milzgröße dargestellt. Die Beurteilung des Parameters erfolgte verblindet in einem Zentrallabor. Eine normale Milzgröße ist folgendermaßen definiert: Frauen <math>\leq</math> 12 cm, Männer <math>\leq</math> 13 cm.</p> <p>Als Effektschätzer wird das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (vergrößerte Milz).</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“).</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Es werden die Anzahlen und die zugehörigen Raten der Patienten mit normaler Milzgröße dargestellt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte in den jeweiligen Studienzentren. Eine normale Milzgröße ist folgendermaßen definiert: Frauen <math>\leq</math> 12 cm, Männer <math>\leq</math> 13 cm.</p> <p>Als Effektschätzer wird für Monat 24 das nicht-adjustierte relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für den Vergleich AOP2014 vs. HU angegeben. Fehlende Werte werden als Non-Responder gezählt (vergrößerte Milz).#</p> <p>Für Monat 36 werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die adjustiert sind für die Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Laborwerte des Endpunkts verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse lokal in den Studienzentren. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Durch die fehlende Verblindung der Endpunkterheber in der CONTINUATION-PV wird für diesen Endpunkt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings <sup>a</sup>		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
Monat 12	95	76	38 (40,0)	52 (68,4)	0,58 [0,44; 0,78], p<0,001
Monat 24	95	76	43 (45,3)	40 (52,6)	0,86 [0,63; 1,17], p=0,336
Monat 36	95/90	76/69	46 (51,1)	38 (55,1)	0,93 [0,69; 1,25], p=0,618 <sup>c</sup> 0,79 [0,41; 1,53], p=0,489 -3,96% [-19,59; 11,67], p=0,619 <sup>c</sup>
Quellen: Tabelle 14.2.2.1.5-1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV sowie eigene Berechnungen, Tabelle 1.2.4.1 der Zusatzanalysen					
<sup>a</sup> Diese Auswertung liegt nur für die 36-Monatsdaten vor.					
<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die 36-Monatsdaten vor.					
<sup>c</sup> Nicht-adjustierter Effektschätzer angegeben, da das entsprechende Modell nicht konvergiert.					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Nach 12 Monaten liegt die Rate der Patienten mit normaler Milzgröße im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (68,4 % vs. 40,0 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001). Nach 24 und 36 Monaten steigt die Rate unter AOP2014 auf 45,3 % bzw. 51,1 % an, während sie unter HU bei 52,6 % bzw. 55,1 % liegt. Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.8 Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Die krankheitsbezogenen Anzeichen bzw. Symptome wurden anhand der dokumentierten unerwünschten Ereignisse und der medizinischen Vorgeschichte kategorisiert.</p> <p>Als krankheitsbezogene Anzeichen gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>splenomegaly, hepatosplenomegaly</i>.</p> <p>Als krankheitsbezogene Symptome gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>angina pectoris, angina unstable, breast pain, cardiac failure, cardiac failure acute, conjunctival haemorrhage, embolism, epistaxis, erythromelalgia, femoral artery occlusion, gingival bleeding, haematemesis, haematoma, haemoglobin decreased, haemorrhagic transformation stroke, headache, chest pain, ischaemic limb pain, ischaemic stroke, metrorrhagia, microangiopathy, migraine, migraine with aura, pain in extremity, peripheral arterial occlusive disease, peripheral circulatory failure, peripheral coldness, phlebitis, pruritus, pruritus generalized, Raynaud's phenomenon, rectal haemorrhage, retinal vascular disorder, splenic infarction, subclavian steal syndrome, subcutaneous haematoma, truncus coeliacus thrombosis, uterine haemorrhage, vascular pain, venous thrombosis</i>.</p> <p>Es werden die Anzahlen der jeweiligen Responder und der Non-Responder getrennt für die Anzeichen bzw. die Symptome aufgeführt.</p> <p>Für den Vergleich Responder vs. Non-Responder wird der exakte Test nach Fisher gerechnet und dessen p-Wert angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“). Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>

CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Die krankheitsbezogenen Anzeichen bzw. Symptome wurden anhand der dokumentierten unerwünschten Ereignisse und der medizinischen Vorgeschichte kategorisiert.</p> <p>Als krankheitsbezogene Anzeichen gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>splenomegaly, hepatosplenomegaly</i>.</p> <p>Als krankheitsbezogene Symptome gelten folgende Ereignisse nach MedDRA Preferred Term: <i>angina pectoris, angina unstable, breast pain, cardiac failure, cardiac failure acute, conjunctival haemorrhage, embolism, epistaxis, erythromelalgia, femoral artery occlusion, gingival bleeding, haematemesis, haematoma, haemoglobin decreased, haemorrhagic transformation stroke, headache, chest pain, ischaemic limb pain, ischaemic stroke, metrorrhagia, microangiopathy, migraine, migraine with aura, pain in extremity, peripheral arterial occlusive disease, peripheral circulatory failure, peripheral coldness, phlebitis, pruritus, pruritus generalized, Raynaud's phenomenon, rectal haemorrhage, retinal vascular disorder, splenic infarction, subclavian steal syndrome, subcutaneous haematoma, truncus coeliacus thrombosis, uterine haemorrhage, vascular pain, venous thrombosis</i>.</p> <p>Es werden die Anzahlen der jeweiligen Responder und der Non-Responder getrennt für die Anzeichen bzw. die Symptome aufgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 und 36 dargestellt. Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt. Für den Vergleich Responder vs. Non-Responder wird der exakte Test nach Fisher gerechnet und dessen p-Wert angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt.</p>
---	---

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Die Erhebung der krankheitsbezogenen Anzeichen und Symptome wurde unverblindet vorgenommen. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Insgesamt muss für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	krankheitsbedingte Anzeichen			krankheitsbedingte Symptome		
	Anzahl Patienten mit entsprechendem Kriterium, N (%)			Anzahl Patienten mit entsprechendem Kriterium, N (%)		
	AOP2014 N=95	HU N=76	p-Wert <sup>a</sup>	AOP2014 N=95	HU N=76	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Monat 12</b>						
Heilung/Besserung	1 (1,1)	0 (0,0)	p=1,000	7 (7,4)	2 (2,6)	p=0,175
Keine Heilung/Besserung	9 (9,5)	10 (13,2)		20 (21,1)	18 (23,7)	
Studienabbruch	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
nicht auswertbar	85 (89,5)	66 (86,8)		68 (71,6)	56 (73,7)	
<b>Monat 24</b>						
Heilung/Besserung	0 (0,0)	0 (0,0)	-	5 (5,3)	2 (2,6)	p=0,452
Keine Heilung/Besserung	11 (11,6)	10 (13,2)		16 (16,8)	15 (19,7)	
Studienabbruch	7 (7,4)	3 (3,9)		7 (7,4)	3 (3,9)	
nicht auswertbar	77 (81,1)	63 (82,9)		67 (70,5)	56 (73,6)	
<b>Monat 36</b>						
Heilung/Besserung	0 (0,0)	0 (0,0)	-	5 (5,3)	2 (2,6)	p=0,476
Keine Heilung/Besserung	8 (8,4)	12 (15,8)		16 (16,8)	15 (19,7)	
Studienabbruch	12 (12,6)	6 (7,9)		12 (12,6)	6 (7,9)	
nicht auswertbar	75 (78,9)	58 (76,3)		62 (65,3)	53 (69,7)	
Quellen: Tabellen 14.2.9.1 und 14.2.9.2 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV						
<sup>a</sup> Fisher's exakter Test (Anzeichen) bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test (Symptome) für den Vergleich Heilung/Besserung vs. keine Heilung/Besserung bzw. Studienabbruch						
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl						

Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen vor. Bei der Interpretation ist der hohe Anteil der Patienten mit nicht auswertbaren Anzeichen bzw. Symptomen zu beachten. Dieser Anteil ist in beiden Studienarmen jeweils von vergleichbarer Größenordnung.

Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen den zeitlichen Verlauf der beiden Operationalisierungen dieses Endpunkts.

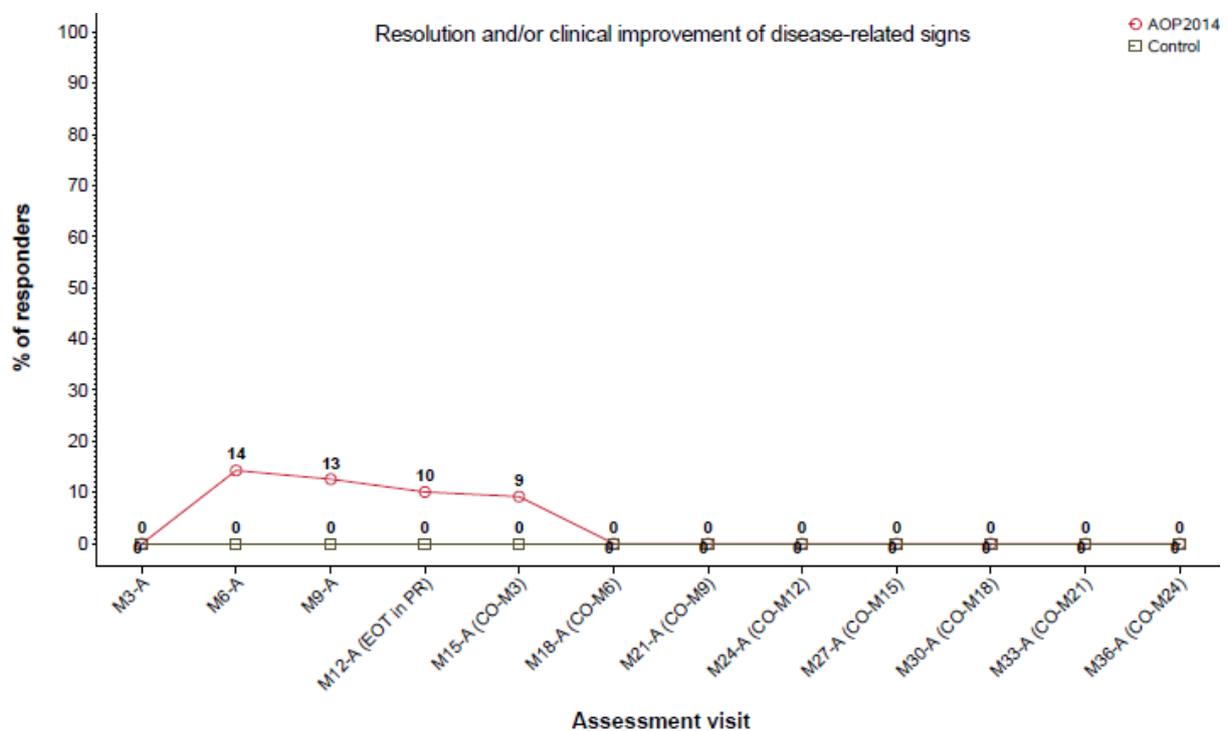


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf für die krankheitsbezogenen Anzeichen

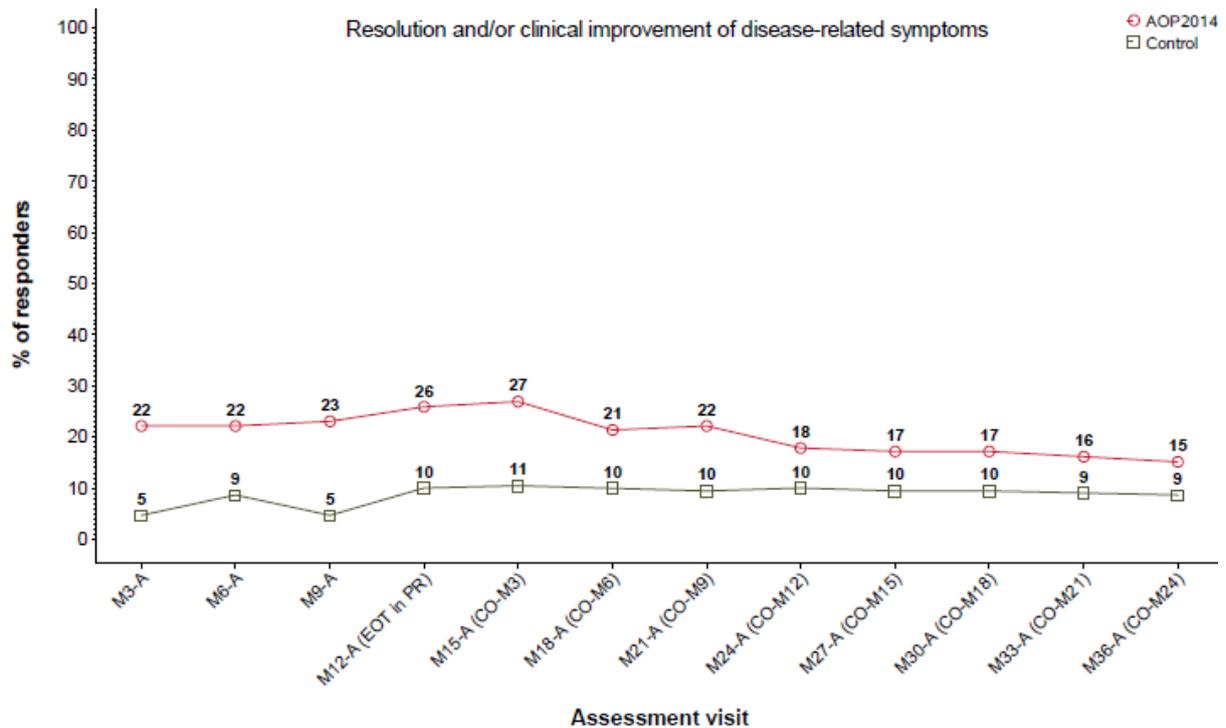


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf für die krankheitsbezogenen Symptome

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.9 Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem hämatologisches Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologisches Ansprechen (maintenance rate) zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Das vollständige hämatologische Ansprechen setzt sich aus drei Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math>.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle drei Kriterien erfüllt sind. Die Analyse bzw. die Beurteilung aller drei Laborparameter erfolgte jeweils verblindet in einem Zentrallabor.</p> <p>Die sog. <i>maintenance rate</i>, deren Ergebnisse hier dargestellt werden, gibt den Anteil derjenigen Patienten an, die den vollständigen hämatologischen Response erreicht haben und zu mind. einem der darauf folgenden Besuch ebenfalls erreichen. Liegt kein hämatologisches Ansprechen zu einem der weiteren Besuche mehr vor, wird der Patient ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gezählt.</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis (die letzten drei genannten Variablen sind die Faktoren der stratifizierten Randomisierung). Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“). Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Das hämatologische Ansprechen setzt sich aus drei Einzelkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatokrit &lt; 45% (keine Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math></li> <li>• Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math>.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls alle drei Kriterien erfüllt sind. Die Analyse bzw. die Beurteilung aller drei Laborparameter erfolgte in den jeweiligen Studienzentren.</p> <p>Die sog. <i>maintenance rate</i>, deren Ergebnisse hier dargestellt werden, gibt den Anteil derjenigen Patienten an, die den vollständigen hämatologischen Response erreicht haben und zu mind. einem der darauf folgenden Besuch ebenfalls erreichen. Liegt kein hämatologisches Ansprechen zu einem der weiteren Besuche mehr vor, wird der Patient ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder gezählt.</p> <p>Die Analyse erfolgt mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis. Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Für Monat 36 werden zusätzlich das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die für die Faktoren der stratifizierten Randomisierung adjustiert sind.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt. Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologisches Ansprechen (maintenance rate) zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In der PROUD-PV wurden die Einzelkomponenten des Endpunkts verblindet in einem Zentrallabor analysiert; in der CONTINUATION-PV erfolgte die Analyse lokal in den Studienzentren, was aber hinsichtlich des objektiven Charakters der Parameter zu keiner Verzerrung führt. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem hämatologisches Ansprechen (maintenance rate) zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinander folgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologisches Ansprechen (maintenance rate) zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert OR <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
					AOP2014 vs. HU
Monat 12	95	76	52 (54,7)	49 (64,5)	0,84 [0,66; 1,06], p=0,146
Monat 24	95	76	41 (43,2)	14 (18,4)	2,33 [1,38; 3,93], p=0,002
Monat 36	95	76	37 (38,9)	11 (14,5)	2,66 [1,48; 4,80], p=0,001 3,94 [1,79; 8,69], p<0,001 24,47% [11,88%; 37,07%], p<0,001 <sup>c</sup>

Quellen: Tabelle 14.2.5.1.3.1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 1.2.12.1 der Zusatzanalysen

<sup>a</sup> Log-binomiales Modell mit den Kovariablen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis.

<sup>b</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die 36-Monatsdaten vor.

<sup>c</sup> Nicht-adjustierter Effektschätzer angegeben, da das entsprechende Modell nicht konvergiert.

Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar

Nach 12 Monaten liegt die Responserate der Patienten im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (64,5 % vs. 54,7 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Nach 24 und 36 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegen höhere Responseraten unter AOP2014 als unter HU vor (43,2 % vs. 18,4 % bzw. 38,9 % vs. 14,5 %). Dieser Unterschied ist jeweils statistisch signifikant (p=0,002 bzw. p=0,001).

Dieser Behandlungseffekt bezüglich der Erhaltungsrate des vollständigen hämatologischen Ansprechens bedeutet hinsichtlich der Dauer des Ansprechens, dass – bei derzeit noch nicht erreichtem Median der Dauer des vollständigen hämatologischen Ansprechens – eine Verlängerung der Dauer des Ansprechens unter AOP2014 versus HU von bereits reichlich 9 Monaten vorliegt. Es ergeben sich für das 25-Perzentil 15,3 Monate (unter Ropeginterferon alfa-2b) versus 6 Monate (unter HU), berechnet über die Kaplan-Meier-Schätzung für alle Patienten mit vollständigem hämatologischem Ansprechen (siehe Abbildung 8). Diese Verlängerung des Ansprechens ist bei einem Hazard Ratio von 0,37 (95%-Konfidenzintervall

0,23 – 0,60) im Log-Rank-Test statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ; Quelle: Tabelle 14.2.5.2.3.1 des Tabellenbandes zum Studienbericht der CONTINUATION-PV).

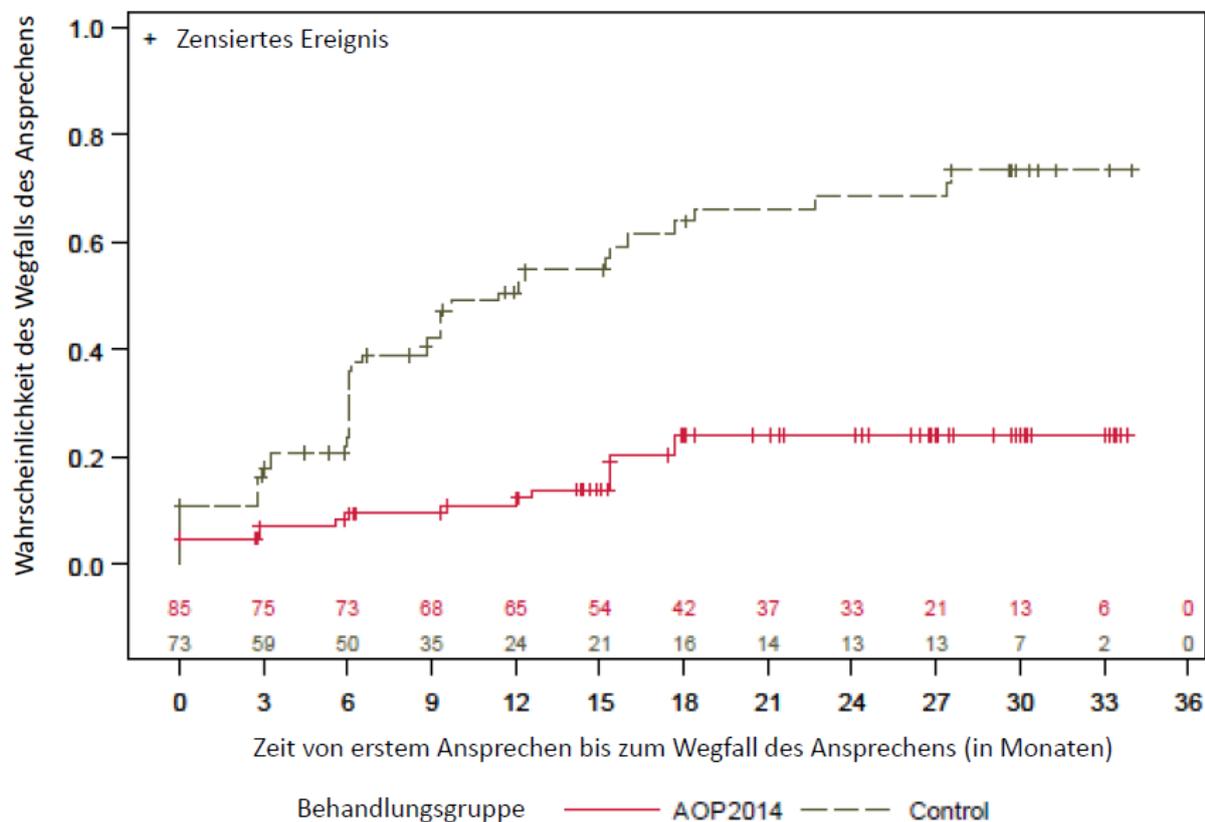


Abbildung 8: Zeit bis zum Wegfall eines erreichten vollständigen hämatologischen Ansprechens

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.10 Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung der mittleren Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Die JAK2 Allel-Last wurde zu jedem Studienbesuch erhoben. Die Analyse erfolgte verblindet in einem Zentrallabor.</p> <p>Die Analyse der mittleren Änderungen erfolgt mittels eines MMRM (<i>mixed model for repeated measurements</i>), welches nach den folgenden Variablen adjustiert ist: Geschlecht, Stratifikationsvariable und Baseline JAK2 Allel-Last. Als Effektschätzer wird der LS Mean der Differenz beider Behandlungsarme (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“).</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Die JAK2 Allel-Last wurde zu jedem Studienbesuch erhoben. Die Analyse erfolgte verblindet in einem Zentrallabor.</p> <p>Die Analyse der mittleren Änderungen erfolgt mittels eines MMRM (<i>mixed model for repeated measurements</i>), welches nach den folgenden Variablen adjustiert ist: Geschlecht, Stratifikationsvariable und Baseline JAK2 Allel-Last. Als Effektschätzer wird der LS Mean der Differenz beider Behandlungsarme (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Die mittleren Änderungen werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 und 36 dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATIO N-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die Laborwerte verblindet in einem Zentrallabor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Deskriptive Analyse						Adjustierte Analyse: MMRM	
	AOP2014			HU			Mittlere Änderung zu Monat 12, 24 bzw. 36 [%]  Differenz <sup>a</sup> AOP2014 – HU [95%-KI], p-Wert	Mittlere Änderung zu Monat 36  Hedges' g <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert
N	Mittelwert ± SD [%]	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD [%]			
Baseline <sup>b</sup>	94	42,81±23,40		74	42,94±23,01			
Monat 12	92	30,06±23,03	-12,13±17,04	74	24,40±20,56	-18,68±20,96	6,64 [1,58; 11,70], p=0,010	
Monat 24	73	18,45±17,09	-24,59±22,07	36	33,69±22,62	-10,42±24,13	-12,19 [-18,85; -5,52], p<0,001	
Monat 36	71	16,63±18,22	-25,43±24,39	31	42,53±27,03	0,34±20,67	-25,98 [-34,17; -17,78], p<0,001	-1,37 [-1,84; -0,90], p<0,001

Quellen: Tabellen 14.2.4.6.1.1, 14.2.4.6.1.2 und 14.2.4.6.2.2 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 2.1 der Zusatzanalysen

<sup>a</sup> MMRM für Monat 36 adjustiert nach Baseline JAK2; für Monat 12 und 24 zusätzlich adjustiert nach Geschlecht und Stratifikationsvariable  
<sup>b</sup> JAK2 wurde zum Screening-Zeitpunkt erhoben.

Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

Nach 12 Monaten sinkt die mittlere JAK2 Allel-Last im HU-Arm statistisch signifikant ( $p=0,010$ ) mehr als im AOP2014-Arm (adjustierte Differenz: 6,64 %). Nach 24 und 36 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegt jeweils eine stärkere Absenkung unter AOP2014 als unter HU vor (adjustierte Differenz: -12,19 % bzw. -25,98 %). Die Unterschiede in den Therapiearmen sind jeweils statistisch signifikant ( $p<0,001$ ).

Abbildung 9 zeigt den zeitlichen Verlauf dieses Endpunkts.

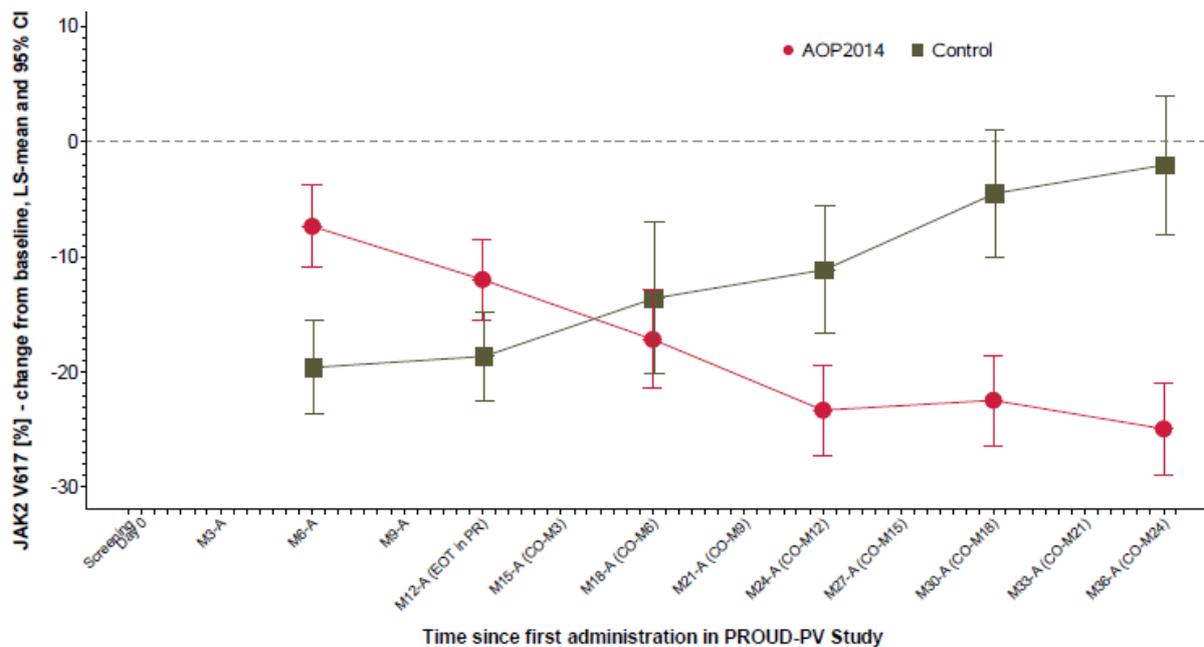


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf für die mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.11 Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-45: Operationalisierung von molekularem Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Das molekulare Ansprechen ist anhand der JAK2 Allel-Last folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Ansprechen: Reduktion von Werten außerhalb des Normalbereichs unter die Nachweisgrenze</li> <li>• Partielles Ansprechen: Reduktion von Baseline-Werten um <math>\geq 50\%</math> bei Patienten mit <math>&lt; 50\%</math> Allel Last zu Baseline; Reduktion um <math>\geq 25\%</math> bei Patienten mit <math>\geq 50\%</math> Allel Last zu Baseline (Patienten mit einer Allel Last <math>&lt; 10\%</math> können keine partielle Ansprechen aufweisen)</li> <li>• Kein Ansprechen: Patienten, die weder komplettes noch partielles Ansprechen aufweisen.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls entweder komplettes oder partielles Ansprechen vorliegt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte jeweils verblindet in einem Zentrallabor. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis (die letzten drei genannten Variablen sind die Faktoren der stratifizierten Randomisierung). Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“). Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen, werden als Non-Responder gezählt.</p>

<p>CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)</p>	<p>Das molekulare Ansprechen ist anhand der JAK2 Allel-Last folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettes Ansprechen: Reduktion von Werten außerhalb des Normalbereichs unter die Nachweisgrenze</li> <li>• Partielles Ansprechen: Reduktion von Baseline-Werten um <math>\geq 50\%</math> bei Patienten mit <math>&lt; 50\%</math> Allel Last zu Baseline; Reduktion um <math>\geq 25\%</math> bei Patienten mit <math>\geq 50\%</math> Allel Last zu Baseline (Patienten mit einer Allel Last <math>&lt; 10\%</math> können keine partielle Ansprechen aufweisen)</li> <li>• Kein Ansprechen: Patienten, die weder komplettes noch partielles Ansprechen aufweisen.</li> </ul> <p>Ein Patient gilt als Responder, falls entweder komplettes oder partielles Ansprechen vorliegt. Die Analyse des Laborparameters erfolgte jeweils verblindet in einem Zentrallabor. Patienten, die die Studie abgebrochen haben, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels eines log-binomialen Modells, in welches die folgenden Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung<math>\times</math>Visit, Alter (<math>\leq 60</math> vs. <math>&gt; 60</math> Jahre), vorangegangene HU-Behandlung, früheres thromboembolisches Ereignis. Als Effektschätzer wird das relative Risiko (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Für Monat 36 werden zusätzlich das Odds Ratio und die Risikodifferenz als Effektschätzer angegeben, die adjustiert sind für die Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt.</p>
---	---

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONTINUATION-PV	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die Laborwerte verblindet in einem Zentrallabor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für das molekulare Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert RD <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
Monat 12	95/91	76/73	39 (42,9)	36 (49,3)	0,85 [0,62; 1,18], p=0,341
Monat 24	95/79	76/38	55 (69,6)	10 (26,3)	2,39 [1,39; 4,08], p=0,002
Monat 36	95/82	76/36	48 (58,5)	8 (22,2)	2,44 [1,31; 4,55], p=0,005 4,96 [1,89; 13,01], p=0,001 36,31% [19,05%; 53,58%], p<0,001 <sup>b</sup>
Quellen: Tabelle 14.2.4.6.3 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 1.2.11.1 der Zusatzanalysen					
<sup>a</sup> OR und RD liegen jeweils nur für die 36-Monatsdaten vor.					
<sup>b</sup> Nicht-adjustierter Effektschätzer angegeben, da das entsprechende Modell nicht konvergiert.					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Nach 12 Monaten liegt die Responderate der Patienten im HU-Arm höher als im AOP2014-Arm (49,3 % vs. 42,9 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Nach 24 und 36 Monaten ist die Situation umgekehrt, es liegen höhere Responderaten unter AOP2014 als unter HU vor (69,6 % vs. 26,3 % bzw. 58,5 % vs. 22,2 %). Dieser Unterschied ist jeweils statistisch signifikant (p=0,002 bzw. p=0,005).

Abbildung 10 zeigt den zeitlichen Verlauf dieses Endpunkts.

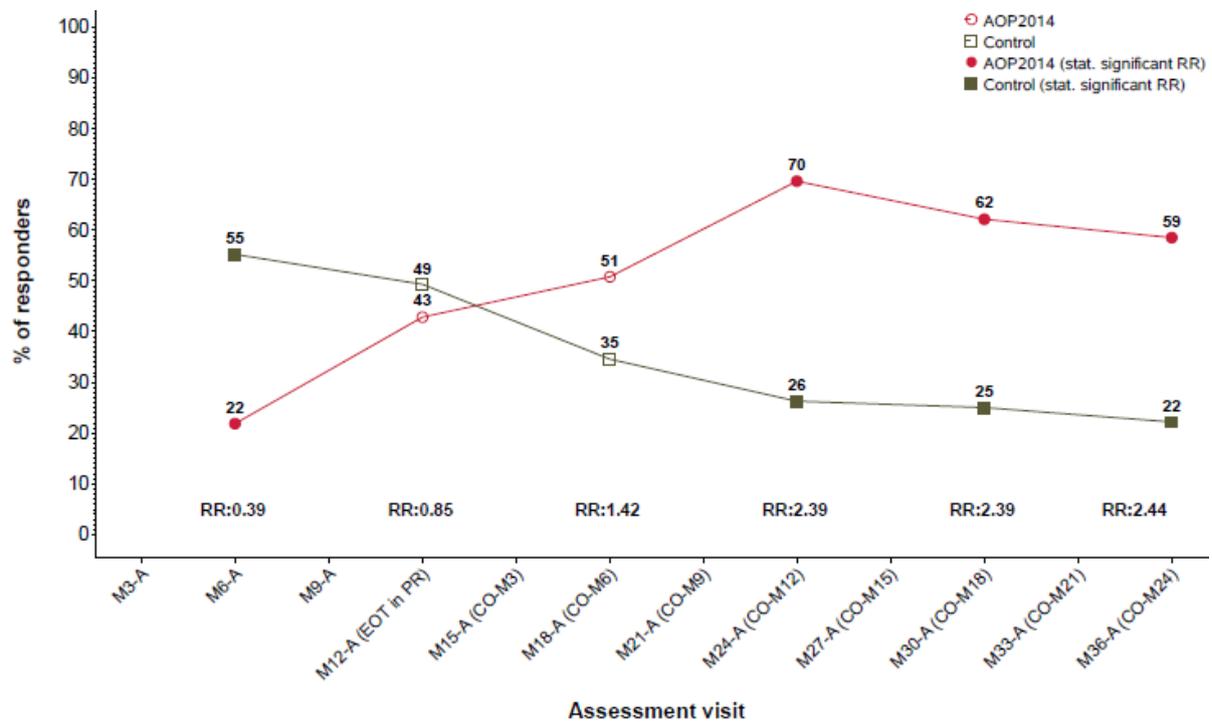


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf für das molekulare Ansprechen

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.12 Mittlere Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-48: Operationalisierung der mittleren Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Der EQ-5D (3 Level) Fragebogen wurde zu jedem Studienbesuch von den Patienten ausgefüllt. Es werden in diesem Abschnitt jeweils die mittleren Änderungen des <i>Total Score</i> und der <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) zu Monat 12 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p><b>Total Score:</b> Die Werte des <i>Total Score</i> liegen pro Studienbesuch im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit).</p> <p><b>Visual Analogue Scale (VAS):</b> Mittels der VAS gibt der Patient an, wie gut oder schlecht er seinen Gesundheitszustand einschätzt. Die VAS nimmt Werte zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) an.</p> <p>Die Analyse der mittleren Änderungen erfolgt mittels eines MMRM (<i>mixed model for repeated measurements</i>), welches nach den folgenden Variablen adjustiert ist: Geschlecht, Stratifikationsvariable und Baseline EQ-5D Wert. Es wird der p-Wert des Effektschätzers angegeben.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“).</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Der EQ-5D (3 Level) Fragebogen wurde zu jedem Studienbesuch von den Patienten ausgefüllt. Es werden in diesem Abschnitt jeweils die mittleren Änderungen des <i>Total Score</i> und der <i>Visual Analogue Scale</i> (VAS) zu Monat 24 und 36 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p><b>Total Score:</b> Die Werte des <i>Total Score</i> liegen pro Studienbesuch im Allgemeinen zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte Gesundheit).</p> <p><b>Visual Analogue Scale (VAS):</b> Mittels der VAS gibt der Patient an, wie gut oder schlecht er seinen Gesundheitszustand einschätzt. Die VAS nimmt Werte zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) an.</p> <p>Die Analyse der mittleren Änderungen zu Monat 24 erfolgt mittels eines MMRM (<i>mixed model for repeated measurements</i>), welches nach den folgenden Variablen adjustiert ist: Geschlecht, Stratifikationsvariable und Baseline EQ-5D Wert. Es wird der p-Wert des Effektschätzers angegeben.</p> <p>Für Monat 36 wird die (nach den jeweiligen Baseline-Werten) adjustierte Differenz der Änderungen sowie das Hedges' g berichtet.</p> <p>Die mittleren Änderungen werden für das <i>Safety Set</i> zu Monat 24 und 36 dargestellt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittleren Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CONTINUATIO N-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die Fragebögen vom Patienten ausgefüllt, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Insgesamt muss für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittleren Änderungen des EQ-5D zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Deskriptive Analyse						Adjustierte Analyse: MMRM	
	AOP2014			HU			Mittlere Änderung zu Monat 12, 24 bzw. 36	Mittlere Änderung zu Monat 36
	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD	Differenz <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert	Hedges' g <sup>a</sup> [95%-KI], p-Wert
<b>Total Score</b>								
Baseline	94	5,8±1,08		73	5,9±1,25			
Monat 12	94	6,0±1,29	0,1±1,07	74	6,1±1,37	0,2±1,25	p=0,815	-
Monat 24	86	5,8±1,19	-0,0±1,11	63	5,8±1,17	-0,1±1,31	p=0,935	-
Monat 36	82	5,7±1,15	-0,0±1,14	67	6,0±1,53	0,1±1,47	-0,25 [-0,63; 0,14], p=0,208	-0,21 [-0,53; 0,12], p=0,207
<b>Visual Analogue Scale</b>								
Baseline	94	80,4±15,73		73	79,5±17,61			
Monat 12	94	82,1±14,86	1,9±12,21	74	81,6±16,29	2,2±13,54	p=0,730	-
Monat 24	86	82,6±15,08	2,0±14,18	63	82,6±15,93	2,7±14,48	p=0,564	-
Monat 36	82	82,8±14,79	1,6±12,96	67	80,8±15,32	1,2±14,42	1,05 ,58 [-2,72; 4,82], p=0,582	0,09 [-0,23; 0,41], p=0,582
Quellen: Tabellen 14.3.2.2.11.1 und 14.3.2.2.11.2 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 2.2 der Zusatzanalysen								
<sup>a</sup> MMRM für Monat 36 adjustiert nach Baseline EQ-5D Wert; für Monat 12 und 24 zusätzlich adjustiert nach Geschlecht und Stratifikationsvariable (hier nur p-Werte verfügbar)								
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements								

Sowohl für den Total Score als auch für die VAS sind nur geringe Unterschiede bzgl. der mittleren Änderungen nach 12, 24 bzw. 36 Monaten zu sehen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen vor.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.13 Mittlere Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36 – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-51: Operationalisierung der mittleren Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
PROUD-PV (12 Monate)	<p>Der HADS (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) Fragebogen wurde zu jedem Studienbesuch von den Patienten ausgefüllt. Er misst den Schweregrad der psychiatrischen Symptome Depression und Ängstlichkeit. Es werden in diesem Abschnitt jeweils die mittleren Änderungen des <i>Depression Total Score</i> und des <i>Anxiety Total Score</i> zu Monat 12 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Beide Scores nehmen Werte zwischen 0 und 21 an, wobei höhere Werte jeweils schwerere psychiatrische Symptome anzeigen.</p> <p>Es werden jeweils die mittleren Werte zu Baseline und zu Monat 12 sowie die mittleren Änderungen und deren Differenz dargestellt.</p> <p>Um die Vergleichbarkeit mit den primär relevanten 36-Monatsdaten der Verlängerungsstudie (CONTINUATION-PV) zu gewährleisten, werden die Ergebnisse für diejenigen Patienten aufgeführt, die tatsächlich in der CONTINUATION-PV weiter behandelt werden („36-Monats-Population“).</p>
CONTINUATION-PV (24 Monate bzw. 36 Monate)	<p>Der HADS (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) Fragebogen wurde zu jedem Studienbesuch von den Patienten ausgefüllt. Er misst den Schweregrad der psychiatrischen Symptome Depression und Ängstlichkeit. Es werden in diesem Abschnitt jeweils die mittleren Änderungen des <i>Depression Total Score</i> und des <i>Anxiety Total Score</i> zu Monat 24 und 36 gegenüber Baseline dargestellt.</p> <p>Beide Scores nehmen Werte zwischen 0 und 21 an, wobei höhere Werte jeweils schwerere psychiatrische Symptome anzeigen.</p> <p>Es werden jeweils die mittleren Werte zu Baseline und zu Monat 24 sowie die mittleren Änderungen und deren Differenz dargestellt.</p> <p>Für Monat 36 wird die (nach den jeweiligen Baseline-Werten) adjustierte Differenz der Änderungen sowie das Hedges' g berichtet.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Safety Set</i> zu Monat 24 bzw. 36 (12 Monate PROUD-PV + 12 bzw. 24 Monate Verlängerung) dargestellt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittleren Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CONTINUATIO N-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die Fragebögen vom Patienten ausgefüllt, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Insgesamt muss für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die mittleren Änderungen des HADS zu Monat 12, 24 und 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Deskriptive Analyse						Adjustierte Analyse: MMRM <sup>a</sup>	
	AOP2014			HU			Mittlere Änderung zu Monat 12, 24 bzw. 36  Differenz <sup>a</sup> AOP2014 – HU [95%-KI], p-Wert	Mittlere Änderung zu Monat 36  Hedges' g <sup>a</sup> [95%-KI], p- Wert
N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD			
<b>Depression Total Score</b>								
Baseline	94	1,6±1,73		73	1,8±1,85			
Monat 12	94	1,7±1,85	0,1±1,43	73	2,0±2,05	0,2±1,88	-0,1 [-0,6; 0,4], p=0,696	-
Monat 24	85	1,3±1,59	-0,2±1,51	63	1,4±1,91	-0,3±2,39	0,1 [-0,5; 0,7], p=0,756	-
Monat 36	82	1,3±1,65	-0,2±1,47	67	1,9±2,33	0,1±2,62	-0,47 [-1,06; 0,13], p=0,122	-0,26 [-0,58; 0,07], p=0,121
<b>Anxiety Total Score</b>								
Baseline	94	2,9±2,32		73	2,9±2,14			
Monat 12	94	2,6±2,19	-0,2±1,94	74	2,6±2,35	-0,2±2,42	0,0 [-0,7; 0,7], p=1,000	-
Monat 24	86	2,1±1,96	-0,8±2,09	63	2,1±2,11	-0,5±2,76	-0,3 [-1,1; 0,5], p=0,450	-
Monat 36	82	2,2±2,09	-0,6±2,20	67	2,3±2,24	-0,6±2,70	-0,07 [-0,71; 0,57], p=0,835	-0,03 [-0,36; 0,29], p=0,835
Quellen: Tabellen 14.3.2.2.10.1 und 14.3.2.2.10.2 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV sowie eigene Berechnungen, Tabelle 2.3 der Zusatzanalysen								
<sup>a</sup> MMRM für Monat 36 adjustiert nach Baseline EQ-5D Wert; für Monat 12 und 24 liegt lediglich eine nicht-adjustierte Differenz vor.								
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements								

Für beide Scores sind jeweils nur geringe Unterschiede bzgl. der mittleren Änderungen nach 12, 24 bzw. 36 Monaten zu sehen. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen vor.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.14 Mortalität im gesamten Studienverlauf – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Mortalität im gesamten Studienverlauf

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	<p>In diesem Abschnitt werden die Anzahl und die Rate der Patienten berichtet, die im Rahmen der Studien als Todesfälle berichtet wurden. Als Effektschätzer werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Safety Set</i> dargestellt, und zwar für diejenigen Patienten, die in der CONTINUATION-PV weiter behandelt wurden („36-Monats-Population“) über den gesamten Beobachtungszeitraum beider Studien bis zum vorliegenden Datenschnitt, d.h. bei Patienten mit einer Beobachtungsdauer von über 36 Monaten auch über 36 Monate hinausgehend.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die Todesfälle vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Aufgrund des objektiven Charakters des Endpunktes liegt dadurch jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des

Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Für Todesfälle ist trotz der Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Todesfälle führen in jedem Fall dazu, dass der Patient in der Studie nicht weiter beobachtet werden kann. Daher besteht kein Risiko, dass solche Ereignisse nicht berücksichtigt worden sein könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität bis Monat 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Mortalität im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: <b>PROUD-PV &amp; CONTINUATION-PV</b>	Anzahl der Patienten		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
	95	76	1 (1,1)	2 (2,6)	0,40 [0,04; 4,33], p=0,451 0,39 [0,04; 4,43], p=0,450 -1,58% [-5,72; 2,56], p=0,455

Quellen: Tabelle 14.3.1.2.1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV sowie eigene Berechnungen

Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Todesfälle beträgt 1,1 % im AOP2014-Arm und 2,6 % im HU-Arm. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.15 Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	In diesem Abschnitt werden die Anzahl und die Rate der Patienten berichtet, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) gemeldet wurde. Als Effektschätzer werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.  Die Ergebnisse werden für das <i>Safety Set</i> dargestellt, und zwar für diejenigen Patienten, die in der CONTINUATION-PV weiter behandelt wurden („36-Monats-Population“) über den gesamten Beobachtungszeitraum beider Studien bis zum vorliegenden Datenschnitt, d.h. bei Patienten mit einer Beobachtungsdauer von über 36 Monaten auch über 36 Monate hinausgehend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die unerwünschten Ereignisse vom behandelnden Arzt dokumentiert, der

Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor.

Bei diesem Endpunkt werden alle unerwünschten Ereignisse berichtet und gezählt – unabhängig von ihrem Schweregrad. Es ist nicht auszuschließen, dass die offene Studiendurchführung zu einem Reporting-Bias führt und unerwünschte Ereignisse häufiger im experimentellen Arm (AOP2014) gemeldet werden. Außerdem ist durch die Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies führt jedoch dazu, dass insgesamt allenfalls die tatsächliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse im HU-Arm höher ist, als die hier zur Verfügung stehende Angabe („*under reporting*“). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Effektschätzer zuungunsten von AOP2014 verzerrt sind.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Monat 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: <b>PROUD-PV &amp; CONTINUATION-PV</b>	Anzahl der Patienten		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
	95	76	87 (91,6)	72 (94,7)	0,97 [0,89; 1,05], p=0,411 0,60 [0,17; 2,09], p=0,426 -3,16% [-10,67; 4,35], p=0,410
Quelle: Tabelle 3.2.1 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ist mit 91,6 % bzw. 94,7 % vergleichbar hoch in beiden Studienarmen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien vor.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.16 Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	<p>In diesem Abschnitt werden die Anzahl und die Rate der Patienten berichtet, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod (s.u.)</li> <li>• Unmittelbar lebensbedrohliche Situation</li> <li>• Nötige Hospitalisierung bzw. Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts</li> <li>• Resultierende Behinderung bzw. Invalidität</li> <li>• Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler</li> <li>• Klinisch relevantes Ereignis.</li> </ul> <p>Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p> <p>Als Effektschätzer werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Safety Set</i> dargestellt, und zwar für diejenigen Patienten, die in der CONTINUATION-PV weiter behandelt wurden („36-Monats-Population“) über den gesamten Beobachtungszeitraum beider Studien bis zum vorliegenden Datenschnitt, d.h. bei Patienten mit einer Beobachtungsdauer von über 36 Monaten auch über 36 Monate hinausgehend.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die unerwünschten Ereignisse vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor.

Jedoch ist durch die Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies führt jedoch dazu, dass insgesamt allenfalls die tatsächliche Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im HU-Arm höher ist, als die hier zur Verfügung stehende Angabe („*under reporting*“). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Effektschätzer zuungunsten von AOP2014 verzerrt sind.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Monat 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: <b>PROUD-PV &amp; CONTINUATION-PV</b>	Anzahl der Patienten		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
	95	76	17 (17,9)	17 (22,4)	0,80 [0,44; 1,46], p=0,467 0,76 [0,36; 1,61], p=0,470 -4,47% [-16,61; 7,66], p=0,470
Quelle: Tabelle 3.2.2 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ist im AOP2014-Arm niedriger als im HU-Arm (17,9 % vs. 22,4 %). Dieser Unterschied zwischen den Therapien ist nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.17 Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	<p>In diesem Abschnitt werden die Anzahl und die Rate der Patienten berichtet, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) gemeldet wurde., welches zum Studienabbruch geführt hatte. Als Effektschätzer werden das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Safety Set</i> dargestellt, und zwar für diejenigen Patienten, die in der CONTINUATION-PV weiter behandelt wurden („36-Monats-Population“) über den gesamten Beobachtungszeitraum beider Studien bis zum vorliegenden Datenschnitt, d.h. bei Patienten mit einer Beobachtungsdauer von über 36 Monaten auch über 36 Monate hinausgehend.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die unerwünschten Ereignisse vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Trotz des offenen Studiendesigns wird bei diesem Endpunkt nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen, da bei der Dokumentation dieser schwereren (da zum Studienabbruch führenden) unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt eine genauere kausale Berücksichtigung der Umstände sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten (im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignisse) vorausgesetzt werden kann.

Für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ist trotz der Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse hätten in jedem Fall dazu geführt, dass der Patient in der Studie nicht weiter beobachtet werden kann. Daher besteht kein Risiko, dass solche Ereignisse nicht berücksichtigt worden sein könnten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Monat 36, die zum Studienabbruch geführt hatten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: <b>PROUD-PV &amp; CONTINUATION-PV</b>	Anzahl der Patienten		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
	95	76	7 (7,4)	5 (6,6)	1,12 [0,37; 3,39], p=0,841 1,13 [0,34; 3,71], p=0,841 0,79% [-6,87%; 8,45], p=0,840
Quelle: Tabelle 3.2.3 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Es wurden nur wenige unerwünschte Ereignisse gemeldet, die zum Studienabbruch geführt hatten. Über 36 Monate stehen sieben Fälle im AOP2014-Arm fünf Fällen im HU-Arm gegenüber (7,4 % vs. 6,6 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.18 Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf

Studie	Operationalisierung
PROUD-PV & CONTINUATION-PV	<p>In diesem Abschnitt werden die Anzahl und die Rate der Patienten berichtet, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) gemeldet wurde. Per Studienprotokoll wurden die folgenden UE als von besonderem Interesse betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychiatrische Ereignisse, insbesondere Depression assoziiert mit Suizidgedanken</li> <li>• Okulare Ereignisse, insbesondere Ereignisse in Zusammenhang mit Thrombose der Augengefäße</li> <li>• Immunreaktionen, inkl. Entwicklung antithyroider Antikörper mit klinischen Symptomen sowie IFN-induzierte Hypersensitivität</li> <li>• Bedeutsame krankheitsbezogene kardiovaskuläre Ereignisse: Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, instabile Angina, akute periphere Arterienverschlüsse, pulmonaler Infarkt (Lungenembolie), Venenthrombose der Eingeweide (Mesenterialinfarkt), Pfortaderthrombose, Budd Chiarai Syndrom, tiefe Venenthrombose, bedeutsame Blutung; bedeutsame weitere Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führten, die zu einer dauerhaften Behinderung führten oder die lebensbedrohlich waren.</li> </ul> <p>Diagnostische Kriterien für obige Ereignisse waren definiert, um zentrumsübergreifende Standards zu gewährleisten.</p> <p>Es werden die Patienten mit Ereignissen insgesamt sowie gegliedert nach MedDRA <i>System Organ Classes</i> (SOC), Version 18.1, dargestellt.</p> <p>Als Effektschätzer werden zudem das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz (jeweils inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) für die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen angegeben – nicht auf SOC Level.</p> <p>Die Ergebnisse werden für das <i>Safety Set</i> dargestellt, und zwar für diejenigen Patienten, die in der CONTINUATION-PV weiter behandelt wurden („36-Monats-Population“) über den gesamten Beobachtungszeitraum beider Studien bis zum vorliegenden Datenschnitt, d.h. bei Patienten mit einer Beobachtungsdauer von über 36 Monaten auch über 36 Monate hinausgehend.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROUD-PV & CONTINUATIO N-PV	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beide Studien besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. In beiden Studien wurden die unerwünschten Ereignisse vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor.

Bei diesem Endpunkt werden alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse berichtet und gezählt – unabhängig von ihrem Schweregrad. Es ist nicht auszuschließen, dass die offene Studiendurchführung zu einem Reporting-Bias führt und zwar in einer Richtung, dass unerwünschte Ereignisse häufiger im experimentellen Arm (AOP2014) berichtet werden. Außerdem ist durch die Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies führt jedoch dazu, dass insgesamt allenfalls die tatsächliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse im HU-Arm höher ist, als die hier zur Verfügung stehende Angabe („*under reporting*“). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Effektschätzer zuungunsten von AOP2014 verzerrt sind.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Monat 36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION-PV	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014 N=95	HU N=76	AOP2014 vs. HU
jedwedes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse	11 (11,6)	6 (7,9)	1,47 [0,57; 3,78], p=0,428 1,53 [0,54; 4,34], p=0,426 3,68% [-5,16; 12,52], p=0,414
Endokrine Erkrankungen	3 (3,2)	1 (1,3)	
Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,1)	2 (2,6)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,1)	1 (1,3)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (2,1)	0 (0,0)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,1)	0 (0,0)	
Herzerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,3)	
Augenerkrankungen	1 (1,1)	0 (0,0)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1)	0 (0,0)	
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,1)	0 (0,0)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,1)	0 (0,0)	
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,1)	0 (0,0)	
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,3)	
Quellen: Tabelle 14.3.1.2.5.1 im Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV, Tabelle 3.2.4.1 der Zusatzanalysen			
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz			

Es wurden generell nur Einzelfälle für die einzelnen Ereignisarten, die hier von besonderem Interesse sind, berichtet. Für elf der Patienten im AOP2014-Arm wurde mindestens eines der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse gemeldet, im HU-Arm waren es sechs Patienten (11,6 % vs. 7,9 %). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.19 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Folgende Subgruppenfaktoren wurden für die 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV analysiert:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter ( $\leq 60$  Jahre /  $> 60$  Jahre)
- Vorherige thromboembolische Ereignisse
- Vorherige Behandlung mit HU
- Region (Westeuropa / Osteuropa)

Die Subgruppenanalysen wurden *post hoc* im Rahmen dieser Dossiererstellung durchgeführt, *a priori* waren keine Subgruppenanalysen geplant.

Subgruppenergebnisse wurden für alle Endpunkte mit Ausnahme solcher, für die nur sehr wenige Ereignisse vorliegen (weniger als 10 Ereignisse in einer Subgruppe, siehe (19)), dargestellt. Die Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt berichtet, falls im entsprechenden Fall ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt, d.h. der Interaktionstest einen p-Wert von  $< 0,05$  zeigt (19). Die p-Werte der Interaktionstest für jeden untersuchten Subgruppenfaktor (pro Endpunkt) werden jedoch vollständig im Folgenden angegeben.

Wegen des Vorliegens nur einer RCT (die aus den zwei Phasen der PROUD-PV und der CONTINUATION-PV besteht, die aber zusammen ausgewertet und hier dargestellt wurden) ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht erforderlich und auch nicht möglich.

#### 4.3.1.3.19.1 Subgruppenanalysen: Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-69: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36

<b>Studie: CONTINUATION-PV</b>	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,983
Alter	p=0,550
Vorherige thromboembolische Ereignisse	<b>p=0,046</b>
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,295
Region	p=0,212

Quelle: Tabelle 1.2.1.1 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „vorherige thromboembolische Ereignisse“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,046). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige thromboembolische Ereignisse

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
<b>thromboembolische Ereignisse = ja</b>					
Monat 36	21/19	14/14	8 (42,1)	1 (7,1)	5,89 [0,83; 41,89], p=0,076 9,45 [1,02; 87,80], p=0,048 34,96% [8,98%; 60,94%], p=0,008
<b>thromboembolische Ereignisse = nein</b>					
Monat 36	74/71	62/55	30 (42,3)	20 (36,4)	1,16 [0,75; 1,81], p=0,507 1,28 [0,62; 2,64], p=0,503 5,89% [-11,25%; 23,03%], p=0,501
Quelle: Tabelle 1.2.1.1 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

In der Subgruppe der Patienten, die thromboembolische Ereignisse in der Vergangenheit hatten, ist die Responderrate im AOP2014-Arm um 35 Prozentpunkte höher als unter HU (47,1 % vs. 7,1 %). Bei den Patienten ohne thromboembolische Ereignisse ist der Unterschied deutlich geringer (42,3 % vs. 36,4 %). Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

#### 4.3.1.3.19.2 Subgruppenanalysen: Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-71: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,510
Alter	p=0,254
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,356
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,128
Region	p=0,934

Quelle: Tabelle 1.2.2.1 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

#### 4.3.1.3.19.3 Subgruppenanalysen: Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-72: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions-p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,460
Alter	p=0,122
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,330
Vorherige Behandlung mit HU	<b>p=0,004</b>
Region	p=0,302

Quelle: Tabelle 1.2.3.1 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „vorherige Behandlung mit HU“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,004). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige Behandlung mit HU

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
<b>HU-Behandlung = ja</b>					
Monat 36	31/31	25/24	21 (67,7)	5 (20,8)	3,25 [1,44; 7,36], p=0,005 7,98 [2,31; 27,58], p=0,001 46,91% [23,78%; 70,03%], p<0,001
<b>HU-Behandlung = nein</b>					
Monat 36	64/64	51/50	29 (45,3)	23 (46,0)	0,99 [0,66; 1,47], p=0,942 0,97 [0,46; 2,04], p=0,942 -0,69% [-19,12%;17,74%], p=0,942
Quelle: Tabelle 1.2.3.1 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

In der Subgruppe der Patienten mit HU-Behandlung in der Vorgeschichte ist die Responderrate im AOP2014-Arm um knapp 50 Prozentpunkte höher als unter HU (67,7 % vs. 20,8 %). Bei den Patienten ohne HU-Vorbehandlung liegt kein Unterschied zwischen den Therapiearmen vor (45,3 % vs. 46,0 %). Der Unterschied in der Subgruppe der HU-Vorbehandelten ist statistisch signifikant (p=0,005).

#### 4.3.1.3.19.4 Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-74: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,837
Alter	<b>p=0,008</b>
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,658
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,862
Region	p=0,358

Quelle: Tabelle 1.2.6.1 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,008). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Hämatokrit &lt; 45 % zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
<b>Alter ≤ 60 Jahre</b>					
Monat 36	56/56	39/37	46 (82,1)	24 (64,9)	1,27 [0,97; 1,65], p=0,083 2,49 [0,95; 6,51], p=0,063 17,28% [-1,09%; 35,64%], p=0,065
<b>Alter &gt; 60 Jahre</b>					
Monat 36	39/39	37/37	24 (61,5)	30 (81,1)	0,76 [0,57; 1,02], p=0,065 0,37 [0,13; 1,06], p=0,065 -19,54% [-39,35%; 0,27%], p=0,053
Quelle: Tabelle 1.2.6.1 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Während in der Subgruppe der jüngeren Patienten die Responderrate unter AOP2014 um knapp 20 Prozentpunkte höher ist (82,1 % vs, 64,9 %), ist sie bei den über 60-Jährigen um 20 Prozentpunkte niedriger als unter HU (61,5 % vs. 81,1 %). Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

#### 4.3.1.3.19.5 Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl $< 400 \times 10^9/L$ zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-76: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl  $< 400 \times 10^9/L$  zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,721
Alter	<b>p=0,035</b>
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,970
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,099
Region	p=0,993

Quelle: Tabelle 1.2.7.1 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,035). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl &lt;math&gt; &lt; 400 \times 10^9/L &lt;/math&gt; zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
Alter ≤ 60 Jahre					
Monat 36	56/56	39/37	53 (94,6)	27 (73,0)	1,30 [1,06; 1,59], p=0,013 6,54 [1,66; 25,77], p=0,007 21,67% [6,19%; 37,15%], p=0,006
Alter > 60 Jahre					
Monat 36	39/39	37/37	25 (64,1)	27 (73,0)	0,88 [0,65; 1,19], p=0,406 0,66 [0,25; 1,76], p=0,407 -8,87% [-29,64%; 11,90%], p=0,403
Quelle: Tabelle 1.2.7.1 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

In der Subgruppe der jüngeren Patienten Vorgeschichte ist die Responderrate im AOP2014-Arm um ca. 20 Prozentpunkte höher als unter HU (94,6 % vs. 73,0 %). Bei den Patienten über 60 Jahre liegt die Rate um 9 Prozentpunkte niedriger im AOP2014-Arm (64,1 % vs. 73,0 %). Der Unterschied in der Subgruppe der jüngeren Patienten ist statistisch signifikant (p=0,013).

#### 4.3.1.3.19.6 Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl $< 10 \times 10^9/L$ zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-78: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl  $< 10 \times 10^9/L$  zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	<b>p=0,026</b>
Alter	p=0,216
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,527
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,875
Region	p=0,305

Quelle: Tabelle 1.2.8.1 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „Geschlecht“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,026). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl  $< 10^9/L$  zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Geschlecht

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
<b>weiblich</b>					
Monat 36	48/48	40/39	39 (81,3)	34 (87,2)	0,93 [0,78; 1,12], p=0,447 0,64 [0,19; 2,09], p=0,457 -5,93% [-21,16%; 9,30%], p=0,446
<b>männlich</b>					
Monat 36	47/47	36/35	43 (91,5)	25 (71,4)	1,28 [1,02; 1,61], p=0,033 4,30 [1,22; 15,16], p=0,023 20,06% [3,10%; 37,02%], p=0,020
Quelle: Tabelle 1.2.8.1 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Während bei den männlichen Patienten die Responderrate unter AOP2014 um ca. 20 Prozentpunkte höher ist (91,5 % vs. 71,4 %), ist sie bei den Frauen um ca. 6 Prozentpunkte niedriger als unter HU (81,3 % vs. 87,2 %). Bei den Männern ist der beobachtete Unterschied statistisch signifikant (p=0,033).

#### 4.3.1.3.19.7 Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-80: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,538
Alter	p=0,411
Vorherige thromboembolische Ereignisse	<b>p=0,026</b>
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,388
Region	p=0,181

Quelle: Tabelle 1.2.4.1 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „vorherige thromboembolische Ereignisse“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,026). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige thromboembolische Ereignisse

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Anzahl der Patienten / Anzahl Non- Missings		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
<b>thromboembolische Ereignisse = ja</b>					
Monat 36	21/19	14/14	10 (52,6)	3 (21,4)	2,46 [0,83; 7,31], p=0,106 4,07 [0,85; 19,43], p=0,078 31,20% [0,12%; 62,28%], p=0,049
<b>thromboembolische Ereignisse = nein</b>					
Monat 36	74/71	62/55	36 (50,7)	35 (63,6)	0,80 [0,59; 1,08], p=0,143 0,59 [0,29; 1,21], p=0,148 -12,93% [-30,16%; 4,30%], p=0,141
Quelle: Tabelle 1.2.4.1 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Während in der Subgruppe der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen die Responderrate unter AOP2014 um ca. 30 Prozentpunkte höher ist (52,6 % vs. 21,4 %), ist sie bei den Patienten ohne thromboembolische Ereignisse um 13 Prozentpunkte niedriger als unter HU (50,7 % vs. 63,6 %). Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

#### **4.3.1.3.19.8 Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 36 - RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

#### 4.3.1.3.19.9 Subgruppenanalysen: Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-82: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,832
Alter	p=0,229
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,672
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,453
Region	p=0,083

Quelle: Tabelle 1.2.12.1 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

#### 4.3.1.3.19.10 Subgruppenanalysen: Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-83: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions-p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,634
Alter	p=0,871
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,113
Vorherige Behandlung mit HU	<b>p=0,026</b>
Region	NA

Quelle: Tabelle 2.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Für den Subgruppenfaktor „vorherige Behandlung mit HU“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,026). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: vorherige Behandlung mit HU

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION -PV	Deskriptive Analyse						Adjustierte Analyse: MMRM	
	AOP2014			HU			Mittlere Änderung zu Monat 36 [%]  Differenz AOP2014 – HU [95%-KI], p-Wert	Mittlere Änderung zu Monat 36  Hedges' g [95%-KI], p-Wert
	N	Mittelwert ± SD [%]	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]	Mittlere Änderung zu Baseline  Mittelwert ± SD [%]		
<b>HU-Behandlung = ja</b>								
Baseline <sup>a</sup>	31	46,08±23,83		24	40,72±23,67			
Monat 36	24	22,10±22,79	-24,63±28,68	15	54,97±29,62	10,95±15,45	-35,18 [-49,81;-20,54], p=0,010	-1,64 [-2,40;-0,89], p<0,001
<b>HU-Behandlung = nein</b>								
Baseline <sup>a</sup>	63	41,20±23,21		50	44,00±22,86			
Monat 36	47	13,84±14,90	-25,85±22,17	16	30,87±18,52	-8,94±20,54	-16,79 [-25,19; -8,39], p<0,001	-1,16 [-1,77; -0,56], p<0,001
Quelle: Tabelle 2.1 der Zusatzanalysen								
<sup>a</sup> JAK2 wurde zum Screening-Zeitpunkt erhoben.								
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements								
MMRM: adjustiert nach Baseline JAK2								

In beiden Subgruppen sinkt die JAK2 Allel Last stärker im AOP2014-Arm als unter HU. In der Subgruppe der HU-Vorbehandelten steigt sie im Mittel sogar an über 36 Monate. Der beobachtete Unterschied ist in beiden Subgruppen statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

**4.3.1.3.19.11 Subgruppenanalysen: Molekulares Ansprechen zu Monat 36 - RCT**

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-85: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für molekulares Ansprechen zu Monat 36

<b>Studie: CONTINUATION-PV</b>	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,825
Alter	p=0,578
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,095
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,072
Region	NA

Quelle: Tabelle 1.2.11.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

#### 4.3.1.3.19.12 Subgruppenanalysen: EQ-5D: mittlere Veränderungen im *Total Score* und in der *Visual Analogue Scale* zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-86: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für EQ-5D: mittlere Veränderungen im *Total Score* und in der *Visual Analogue Scale* zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV		
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions-p-Wert</b>	
	<b>Total Score</b>	<b>VAS</b>
Geschlecht	p=0,818	p=0,499
Alter	p=0,383	p=0,587
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,958	p=0,209
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,447	p=0,492
Region	p=0,209	p=0,113

Quelle: Tabelle 2.2 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

#### 4.3.1.3.19.13 Subgruppenanalysen: HADS: mittlere Veränderungen im Depressions- und im Ängstlichkeitscore zu Monat 36 - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-87: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für HADS: mittlere Veränderungen im Depressions- und im Ängstlichkeitscore zu Monat 36

<b>Studie:</b> CONTINUATION-PV		
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions-p-Wert</b>	
	<b>Depressionsscore</b>	<b>Ängstlichkeitscore</b>
Geschlecht	p=0,631	p=0,579
Alter	p=0,366	p=0,479
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,962	p=0,498
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,100	p=0,562
Region	p=0,494	p=0,073

Quelle: Tabelle 2.3 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

#### **4.3.1.3.19.14 Subgruppenanalysen: Mortalität - RCT**

Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

#### 4.3.1.3.19.15 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-88: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf

<b>Studie:</b> <b>PROUD PV + CONTINUATION-PV</b>	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,471
Alter	p=0,843
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,633
Vorherige Behandlung mit HU	NA
Region	NA

Quelle: Tabelle 3.2.1 in den Zusatzanalysen

Abkürzung: NA = nicht auswertbar

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

#### 4.3.1.3.19.16 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-89: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf

<b>Studie:</b> <b>PROUD PV + CONTINUATION-PV</b>	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,795
Alter	p=0,633
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,425
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,430
Region	p=0,352

Quelle: Tabelle 3.2.2 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

#### 4.3.1.3.19.17 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt der 36-Monatsdaten der CONTINUATION-PV.

Tabelle 4-90: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten

<b>Studie:</b> <b>PROUD PV + CONTINUATION-PV</b>	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions-p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,722
Alter	<b>p=0,047</b>
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,530
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,676
Region	p=0,646

Quelle: Tabelle 3.2.3 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,047). Die Ergebnisse der beiden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenfaktor: Alter

Studien: PROUD-PV & CONTINUATION- PV	Anzahl der Patienten		Anzahl Patienten mit Response, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	
	AOP2014	HU	AOP2014	HU	AOP2014 vs. HU
<b>Alter ≤ 60 Jahre</b>					
Monat 36	56	39	1 (1,8)	3 (7,7)	0,23 [0,03; 2,15], p=0,199 0,22 [0,02; 2,18], p=0,195 -5,91% [-14,96%; 3,15%], p=0,201
<b>Alter &gt; 60 Jahre</b>					
Monat 36	39	37	6 (15,4)	2 (5,4)	2,85 [0,61; 13,22], p=0,182 3,18 [0,60; 16,89], p=0,174 9,98% [-3,49%; 23,4%], p=0,146
Quelle: Tabelle 3.2.3 der Zusatzanalysen					
Abkürzungen: HU = Hydroxyurea, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Während in der Subgruppe der jüngeren Patienten die Responderrate unter AOP2014 um ca. 6 Prozentpunkte niedriger ist (1,8 % vs. 7,7 %), ist sie bei den über 60-Jährigen um 10 Prozentpunkte höher als unter HU (15,4 % vs. 5,4 %). Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

#### 4.3.1.3.19.18 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf - RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-92: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf

<b>Studie:</b> <b>PROUD PV + CONTINUATION-PV</b>	
<b>Subgruppenfaktor</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
Geschlecht	p=0,628
Alter	p=0,841
Vorherige thromboembolische Ereignisse	p=0,123
Vorherige Behandlung mit HU	p=0,598
Region	p=0,339

Quelle: Tabelle 3.2.4.1 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

**4.3.1.3.20 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die nachfolgende Tabelle 4-93 zeigt einen Überblick über die Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien für jeden einzelnen Endpunkt. Pro Endpunkt sind die jeweiligen Effektschätzer der 36-Monats-Daten aus der CONTINUATION-PV dargestellt, aufgrund derer der Zusatznutzen bewertet wird.

Tabelle 4-93: Übersicht der Ergebnisse aus RCT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<b>Subgruppen</b>	<b>Effektschätzer der Studie CONTINUATION-PV nach insgesamt 36 Monaten Behandlung</b>	<b>Interaktions- p-Wert</b>
		<b>RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert</b>	
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36	Thrombo <sup>§</sup> = ja Thrombo <sup>§</sup> = nein	RR: 1,36 [0,89; 2,07], p=0,159 RR: 5,89 [0,83; 41,89], p=0,076 RR: 1,16 [0,75; 1,81], p=0,507	p=0,046
Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36		RR: 1,38 [1,07; 1,79], p=0,012	
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36	HU-Vorbeh. = ja HU-Vorbeh. = nein	RR: 1,42 [1,01; 2,00], p=0,044 RR: 3,25 [1,44; 7,36], p=0,005 RR: 0,99 [0,66; 1,47], p=0,942	p=0,004
Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre Alter > 60 Jahre	RR: 1,04 [0,86; 1,25], p=0,673 RR: 1,27 [0,97; 1,65], p=0,083 RR: 0,76 [0,57; 1,02], p=0,065	p=0,008
Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre Alter > 60 Jahre	RR: 1,16 [0,11; 1,35], p=0,046 RR: 1,30 [1,06; 1,59], p=0,013 RR: 0,88 [0,65; 1,19], p=0,406	p=0,035
Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36	weiblich männlich	RR: 1,08 [0,94; 1,25], p=0,267 0,93 [0,78; 1,12], p=0,447 1,28 [1,02; 1,61], p=0,033	p=0,026
Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36	Thrombo <sup>§</sup> = ja Thrombo <sup>§</sup> = nein	RR: 0,93 [0,69; 1,24], p=0,618 RR: 2,46 [0,83; 7,31], p=0,106 RR: 0,80 [0,59; 1,08], p=0,143	p=0,026
Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 36		kein zusammenfassender Effektschätzer angegeben; keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen ( <i>maintenance rate</i> ) zu Monat 36		RR: 2,66 [1,48; 4,80], p=0,001	
Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36		Hedges' g: -1,37[-1,84;-0,90], p<0,001	p=0,026
	HU-Vorbeh. = ja	Hedges' g: -1,64 [-2,40;-0,89], p<0,001	
	HU-Vorbeh. = nein	Hedges' g: -1,16 [-1,77;-0,56], p<0,001	
Molekulares Ansprechen zu Monat 36		RR: 2,44 [1,31; 4,55], p=0,005	
EQ-5D: Mittlere Veränderungen zu Monat 36			
	<i>Total Score</i>	Hedges' g: -0,21 [-0,53; 0,12] p=0,207	
	<i>Visual Analogue Scale</i>	Hedges' g: 0,09 [-0,23; 0,41] p=0,582	
HADS: Mittlere Veränderungen zu Monat 36			
	<i>Depression Total Score</i>	Hedges' g: -0,26 [-0,58; 0,07] p=0,121	
	<i>Anxiety Total Score</i>	Hedges' g: -0,03 [-0,36; 0,29] p=0,835	
Mortalität		RR: 0,40 [0,04; 4,33], p=0,451	
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf		RR: 0,97 [0,89; 1,05], p=0,411	
Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf		RR: 0,80 [0,44; 1,46], p=0,467	
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten		RR: 1,12 [0,37; 3,39], p=0,841	p=0,047
	Alter ≤ 60 Jahre	RR: 0,23 [0,03; 2,15], p=0,199	
	Alter > 60 Jahre	RR: 2,85 [0,61; 13,22], p=0,182	
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf		RR: 1,47 [0,57; 3,78], p=0,428	

§ thromboembolische Ereignisse vor der Studienteilnahme

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht relevant.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht relevant.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.19.*

Nicht relevant.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht relevant.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.19.*

Nicht relevant.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-102: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht relevant.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.19.*

Nicht relevant.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht relevant.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

##### **Studienqualität:**

Für die Darstellung und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) sowie deren Verlängerungsstudie in diesem Nutzendossier berichtet. Beide Studien sind von hoher Qualität, besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglichen den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Ropeginterferon alfa-2b) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HU). Damit ist die Evidenz dieser beiden RCT, die auch die Grundlage der Bewertung im Zulassungsverfahren darstellten, die Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** im Rahmen der Indikation für Ropeginterferon alfa-2b.

Für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU, die von der Indikation für Ropeginterferon alfa-2b mit umfasst sind**, konnte keine Studie zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens identifiziert werden.

##### **Validität der herangezogenen Endpunkte:**

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen dieser Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b herangezogen werden, sind patientenrelevant.

Die Patienten-Fragebögen, die zur Erhebung der Morbidität bzw. Lebensqualität verwendet wurden, sind allgemein anerkannte und validierte Messinstrumente (HADS und EQ-5D).

##### **Evidenzstufe:**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU basiert auf den Ergebnissen einer RCT (eine RCT und deren Verlängerungsstudie). Die Evidenzgrundlage dieser Bewertung ist von hoher Qualität und entspricht dem Evidenzgrad Ia.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-103: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt sowie Ausmaß des Zusatznutzens - Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

	Subgruppen-faktor	Effektschätzer der Studie CONTINUATION-PV nach insgesamt 36 Monaten Behandlung  RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 36	Thrombo <sup>s</sup> = ja Thrombo <sup>s</sup> = nein	RR: 1,36 [0,89; 2,07], p=0,159 RR: 5,89 [0,83; 41,89], p=0,076 RR: 1,16 [0,75; 1,81], p=0,507	Kein Zusatznutzen belegt - -
Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36		RR: 1,38 [1,07; 1,79], p=0,012	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36	HU-Vorbeh. = ja HU-Vorbeh.=nein	RR: 1,42 [1,01; 2,00], p=0,044 RR: 3,25 [1,44; 7,36], p=0,005 RR: 0,99 [0,66; 1,47], p=0,942	- Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen -
Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45% zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre Alter > 60 Jahre	RR: 1,04 [0,86; 1,25], p=0,673 RR: 1,27 [0,97; 1,65], p=0,083 RR: 0,76 [0,57; 1,02], p=0,065	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl < 400 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36	Alter ≤ 60 Jahre Alter > 60 Jahre	RR: 1,16 [0,11; 1,35], p=0,046 RR: 1,30 [1,06; 1,59], p=0,013 RR: 0,88 [0,65; 1,19], p=0,406	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl < 10 × 10 <sup>9</sup> /L zu Monat 36	weiblich männlich	RR: 1,08 [0,94; 1,25], p=0,267 0,93 [0,78; 1,12], p=0,447 1,28 [1,02; 1,61], p=0,033	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen"
Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 36	Thrombo <sup>s</sup> = ja Thrombo <sup>s</sup> = nein	RR: 0,93 [0,69; 1,24], p=0,618 RR: 2,46 [0,83; 7,31], p=0,106 RR: 0,80 [0,59; 1,08], p=0,143	Keine separate Einschätzung, da Komponente des Endpunktes "vollst. hämat. Ansprechen + normale Milzgröße"

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 36	Kein zusammenfassender Effektschätzer angebar; keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen ( <i>maintenance rate</i> ) zu Monat 36	RR: 2,66 [1,48; 4,80], p=0,001	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36	Hedges' g: -1,37[-1,84;-0,90], p<0,001 HU-Vorbeh. = ja Hedges' g: -1,64 [-2,40;-0,89], p<0,001 HU-Vorbeh.=nein Hedges' g: -1,16 [-1,77;-0,56], p<0,001	Keine separate Einschätzung, da das molekulare Ansprechen bewertet wird
Molekulares Ansprechen zu Monat 36	RR: 2,44 [1,31; 4,55], p=0,005	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D: Mittlere Veränderungen zu Monat 36		
<i>Total Score</i>	Hedges' g: -0,21 [-0,53; 0,12] p=0,207	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Visual Analogue Scale</i>	Hedges' g: 0,09 [-0,23; 0,41] p=0,582	Kein Zusatznutzen belegt
HADS: Mittlere Veränderungen zu Monat 36		
<i>Depression Total Score</i>	Hedges' g: -0,26 [-0,58; 0,07] p=0,121	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Anxiety Total Score</i>	Hedges' g: -0,03 [-0,36; 0,29] p=0,835	Kein Zusatznutzen belegt
Mortalität	RR: 0,40 [0,04; 4,33], p=0,451	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	RR: 0,97 [0,89; 1,05], p=0,411	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf	RR: 0,80 [0,44; 1,46], p=0,467	Kein Zusatznutzen belegt
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten	RR: 1,12 [0,37; 3,39], p=0,841 Alter ≤ 60 Jahre RR: 0,23 [0,03; 2,15], p=0,199 Alter > 60 Jahre RR: 2,85 [0,61; 13,22], p=0,182	Kein Zusatznutzen belegt - -
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf	RR: 1,47 [0,57; 3,78], p=0,428	Kein Zusatznutzen belegt

§ thromboembolische Ereignisse vor der Studienteilnahme

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 4-103 für die patientenrelevanten Endpunkte erläutert, die einen Zusatznutzen begründen. Diese Begründung zur Einschätzung des Zusatznutzens gilt ausschließlich für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**.

### **Morbidität: Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36**

Für den patientenrelevanten Endpunkt des vollständigen hämatologischen Ansprechens zu Monat 36 wurde gezeigt, dass mit dem nachgewiesenen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b versus HU in der Responderanalyse ein geringer Zusatznutzen begründet ist. Weiterhin trägt zur Bewertung dieses Endpunktes bei, dass inhärenter Bestandteil der Definition des vollständigen hämatologischen Ansprechens ist, dass im Intervall von drei Monaten vor der Auswertung (hier also Monat 36) keine Phlebotomie(n) für einen ansonsten hämatologisch ansprechenden Patienten erforderlich gewesen sein darf bzw. dürfen. D.h. in diesem Endpunkt sind die direkt patientenrelevanten positiven Eigenschaften des Wegfalls der belastenden Phlebotomie-Prozedur(en) und die Reduktion der wesentlichen Parameter des Blutbilds auf Werte, die eine genügende prognostische Sicherheit zur Vermeidung schwerer thromboembolischer Komplikationen bieten, zusammengefasst. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens hinsichtlich dieses Endpunktes vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

### **Morbidität: Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 36**

Für diesen kombinierten Endpunkt, der zusätzlich zum vollständigen hämatologischen Ansprechen die Heilung oder Besserung mindestens eines krankheitsbezogenen Anzeichens (Splénomegalie) oder Symptoms (eine Auswahl von zahlreichen Ereignissen laut *MedDRA preferred terms*, siehe Operationalisierung) bzw. kein neues Auftreten einer dieser Symptome und Anzeichen seit Baseline umfasst, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU. Der Endpunkt ist von besonderer Bedeutung für die Patienten, da außer der im vorhergehenden Endpunkt bereits gezeigten Verbesserung zusätzlich noch Heilungen oder Verbesserungen bezüglich krankheitsbedingter Anzeichen und Symptome gegeben sein müssen, um hier eine Response zu belegen. Es ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich einer vor der Studie bestehenden HU-Vorbehandlung, wobei in der Subgruppe der Patienten, die vor der Studie PROUD-PV bereits mit HU vorbehandelt waren, ein sehr ausgeprägter positiver Effekt zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b zu beobachten war, der auch statistisch signifikant ist. Im alternativen Stratum wurde kein Trend bezüglich eines unterschiedlichen Behandlungseffektes beobachtet. Es liegt damit für die Subgruppe der mit HU vorbehandelten Patienten eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten

Nutzens hinsichtlich dieses Endpunktes vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

**Morbidität: hämatologisches Ansprechen zu Monat 36 – Einzelkomponenten des Ansprechens (Hämatokrit, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl)**

Unterstützend zum kombinierten Endpunkt des vollständigen hämatologischen Ansprechens liegen auch für jede der drei Einzelkomponenten (Hämatokrit < 45%, Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/L$  und Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/L$ ) zu Monat 36 jeweils positive Trends zu einem besseren Ansprechen unter Ropeginterferon alfa-2b vor. Für das Ansprechen der Thrombozytenzahl (<  $400 \times 10^9/L$ ) liegt darüber hinaus ein statistisch signifikant höheres Ansprechen zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b versus HU vor. Dies untermauert die Einschätzung zum beträchtlichen Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b versus HU hinsichtlich des vollständigen hämatologischen Ansprechens, soll jedoch über dieses hinaus nicht als separater Beleg für einen Zusatznutzen interpretiert werden.

**Morbidität: Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen zu Monat 36 (*maintenance rate*) sowie Dauer des vollständigen hämatologischen Ansprechens über 36 Monate**

Von besonderer klinischer Bedeutung in der Indikation sind längerfristige Behandlungseffekte, weshalb über die Operationalisierung der Rate der Patienten, die das vollständige hämatologische Ansprechen über mindestens zwei Studienbesuche (d.h. über 3 Monate hinweg) stabil aufrechterhalten (was in der Definition des hämatologischen Ansprechens ja beinhaltet, dass in diesem Intervall auch keine Phlebotomien erforderlich gewesen sein dürfen) besonders bedeutsam macht. Bezüglich dieser „Erhaltungsrate“ des vollständigen hämatologischen Ansprechens („*maintenance rate*“) liegt nun ein sehr deutlicher, statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU vor, der seinem Ausmaß und seiner Bedeutung nach eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens beschreibt. Da mehr noch als bei dem einmaligen Erreichen des vollständigen hämatologischen Ansprechens bei wiederholtem bzw. erhaltenem Ansprechen die therapierelevante Verbesserung in der Vermeidung schwerer Folgekomplikationen besteht, rechtfertigt dies einen **erheblichen Zusatznutzen**. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Zur Illustration, was dieser geschilderte Behandlungseffekt bezüglich der Erhaltungsrate des vollständigen hämatologischen Ansprechens hinsichtlich der gezeigten unterschiedlichen Dauer dieses Ansprechens bedeutet, soll zusätzlich berücksichtigt werden, dass eine Verlängerung der Dauer des Ansprechens unter Ropeginterferon alfa-2b von bereits reichlich 9 Monaten versus HU für das 25-Perzentil aller Studienpatienten gezeigt werden konnte. Diese Verlängerung des Ansprechens ist bei einem Hazard Ratio von 0,37 (95%-Konfidenzintervall 0,23 – 0,60) statistisch signifikant und entspricht bei diesem Ausmaß dem (bezüglich der zuvor diskutierten Erhaltungsrate) bereits festgestellten Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens und bestätigt diesen.

**Morbidität: Molekulares Ansprechen zu Monat 36 sowie mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 36**

Die statistisch signifikant stärkere Senkung der mittleren JAK2 Allel-Last unter Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU nach 36 Monaten ist angesichts der wesentlichen Rolle der JAK2-Mutation bei PV ein deutlicher Hinweis auf das Potential von Ropeginterferon alfa-2b zur Krankheitsmodifikation. Es wurde ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich einer HU-Vorbehandlung identifiziert, jedoch können die Behandlungseffekte zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b in beiden Strata als gleichgerichtet angesehen werden, so dass der Effekt für das Gesamtkollektiv besteht. Aus diesen positiven Behandlungseffekten soll nicht direkt ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da dafür das direkt patientenrelevante Responder-Kriterium herangezogen wird, dessen Interpretation erfolgt unmittelbar anschließend.

Es wurde eine statistisch signifikant höhere Rate an Patienten, deren JAK2 Allel-Last entweder unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte oder um mindestens 50 % bzw. 25 % vom Baseline-Wert gesenkt wurde, gezeigt (Details des Kriteriums der molekularen Ansprechens (in Abhängigkeit von der JAK2 Allel-Last bei Baseline) siehe Responderdefinition in Tabelle 4-45).

Es liegt wegen der auf Basis dieses Effektes zu erwartenden, mit dem statistisch signifikant deutlich verbesserten molekularen Ansprechen in engem Zusammenhang stehenden Reduktion von thromboembolischen Komplikationen sowie der schweren Spätkomplikation der Transformation der PV zu Myelofibrosen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Ropeginterferon alfa-2b vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. Es besteht die Aussagesicherheit eines Hinweises.

**Lebensqualität:**

Zu keinem der über den Studienverlauf erhobenen Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D und HADS) liegen statistisch signifikante Behandlungseffekte unter Ropeginterferon alfa-2b versus HU vor. Es liegt damit bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Nachweis für einen Zusatznutzen vor.

**Mortalität:**

Hinsichtlich der Mortalität liegt kein Nachweis eines Zusatznutzens vor.

**Sicherheit/Verträglichkeit:**

Zu keinem der Endpunkte hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit und Verträglichkeit gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b und HU, so dass kein Nachweis für einen Zusatznutzen ableitbar ist. Dies ist auf der Basis der vorhandenen Evidenz jedoch auch dahingehend zu bewerten, dass bezüglich Sicherheit/Verträglichkeit bei einer Behandlungsdauer von 36 Monaten keine zusätzlichen Risiken bei Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU erkennbar geworden sind.

Es ist dabei zu beachten, dass wegen der potentiell hochverzerrten Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit auf Basis der Studien PROUD PV + CONTINUATION PV (aufgrund der – wie beschrieben - zwischen den Behandlungsarmen bei sehr gut vergleichbaren Behandlungsperioden unterschiedlichen Reporting-Perioden), allenfalls ein *Under-Reporting* von unerwünschten Ereignissen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie HU vorliegt. Insofern konnten mögliche Vorteile von Ropeginterferon alfa-2b bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit auf Basis der Studiendaten nicht definitiv belegt werden. Jedoch kann mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden, dass unter Ropeginterferon alfa-2b eine im Vergleich zu HU höhere Rate an unerwünschten Ereignissen vorgelegen haben könnte.

Darüber hinaus bestätigt sich auf Basis der PROUD PV + CONTINUATION PV-Studie über die bisher vorliegende Dauer von 36 Monaten Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU, dass bösartige Neubildungen des blutbildenden Systems und der Haut unter HU häufiger auftreten: Es traten im Verlauf von 36 Monaten unter HU bei fünf Patienten solche bösartige Neubildungen auf (bei zwei Patienten akute Leukämie, bei zwei weiteren Patienten Basalzellkarzinome und bei einem weiteren Patienten ein malignes Melanom), während unter Ropeginterferon alfa-2b keines dieser Ereignisse auftrat. Damit bestätigt sich anhand der vorgelegten Evidenz das bereits häufiger im Zusammenhang mit HU beschriebene höhere Leukämierisiko und das höhere Risiko sekundärer bösartiger Neubildungen der Haut (2-5).

### **Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **a) Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität bei Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b versus HU. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen etwaigen geringeren Nutzen bezüglich einer der Dimensionen Morbidität, Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Sicherheit/Verträglichkeit gegenüber. Die erwarteten Vorteile hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber HU zeigen sich auch bereits am völligen Fehlen von Leukämien und bösartiger Neubildungen der Haut über 36 Monate Behandlungsdauer unter Ropeginterferon alfa-2b, bei gleichzeitigem Auftreten dieser sehr schweren unerwünschten Ereignissen bei fünf Patienten unter HU.

Summarisch wird für **Ropeginterferon alfa-2b** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie HU für die **Teilpopulation der PV-Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gesehen.

Die Charakteristika der Studienpatienten in der bewertungsrelevanten RCT PROUD-PV + CONTINUATION-PV über insgesamt 36 Monate Behandlungsdauer legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

**b) Teilpopulation der PV-Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU**

Für die **Teilpopulation** der PV-Patienten **mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** liegt keine Evidenz vor. Es ist damit ein **Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht belegt**.

**4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
PV-Patienten <b>ohne</b> Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
PV-Patienten <b>mit</b> Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber HU	Kein Zusatznutzen belegt

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Es wurden keine Ergebnisse von nichtrandomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen vorgelegt.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht relevant, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Dossier dargestellt werden.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Die JAK2 Allel-Last wird im Dossier dargestellt. Der G-BA hat in der Niederschrift zur Beratung die Validität der JAK2 Allel-Last diskutiert und diesen Endpunkt als nicht unmittelbar

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

patientenrelevant eingeschätzt. Eine formale Validierung des Surrogatendpunktes, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG gefordert (19), war jedoch nicht möglich

Die Darstellung des Endpunktes im hier vorliegenden Modul 4 ist dadurch begründet, dass die JAK2 Allel-Last nicht nur entsprechend des Zusammenhangs zwischen JAK2-Aktivierung und Proliferation hämatopoetischer Zellen in unmittelbarer Verbindung mit der Symptomatik der PV steht. Es wurde auch in mehreren unabhängigen Studien gezeigt, dass die durch die JAK2 Allel-Last vermittelte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen für die Entstehung von Thromboembolien und darüber hinaus für das Auftreten von Myelofibrosen als Spätkomplikationen der PV verantwortlich gemacht werden kann (30-36).

Die PV ist eine irreversible klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle, deren klinisches Bild durch eine gesteigerte Erythropoese bestimmt wird, die häufig noch von gesteigerter Megakaryopoese und Granulopoese begleitet wird. Bei etwa 98% der PV-Patienten lassen sich Mutationen im JAK2-Gen nachweisen. Der Nachweis der JAK2V617F-Mutation oder der JAK2-Mutation im Exon 12 im Zusammenhang mit einem erhöhten Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Wert eines der drei Hauptkriterien für die Diagnosestellung der PV nach den WHO-Kriterien zur Diagnose der PV (10). Es ist in einer Studie gezeigt worden, dass pegyliertes Interferon alfa-2a den Anteil an JAK2V617F-Allelen signifikant unter die Nachweisgrenze senken konnte und bei den Patienten dieser Studie bei über 30 Monaten Beobachtungszeit unter Behandlung mit Interferon alfa-2a keine Gefäßkomplikationen auftraten (11).

Es ist daher 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 herangezogen werden kann und damit Patientenrelevanz für eine frühe Nutzenbewertung im Indikationsgebiet der PV besitzt. Dies insbesondere deshalb, da das Auftreten von Komplikationen oft erst nach etlichen Jahren der Erkrankung auftritt und daher in der frühen Nutzenbewertung sehr schwer nachweisbar ist.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-105: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation der Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU)

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
PROUD-PV	(28, 37)	(20-23)	-	-
CONTINUATION-PV	(29, 38)	(24-27)	-	(39)

Für die **Teilpopulation mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU** konnte keine RCT identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen werden.

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-139. 2017.
2. Dingli, D, Tefferi, A. Hydroxyurea: The drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2006;1(2):69-74.
3. Gomez, M, Guillem, V, Pereira, A, et al. Risk factors for non-melanoma skin cancer in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol.* 2016;96(3):285-90.
4. Hansen, IO, Sorensen, AL, Hasselbalch, HC. Second malignancies in hydroxyurea and interferon-treated Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2017;98(1):75-84.
5. Kissova, J, Ovesna, P, Penka, M, et al. Second malignancies in philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms-single-center experience. *Anticancer Res.* 2014;34(5):2489-96.
6. Barosi, G, Tefferi, A, Besses, C, et al. Clinical end points for drug treatment trials in BCR-ABL1-negative classic myeloproliferative neoplasms: consensus statements from European LeukemiaNET (ELN) and International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT). *Leukemia.* 2015;29(1):20-6.
7. Wong, SS, Wilczynski, NL, Haynes, RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
8. Barbui, T, Barosi, G, Birgegard, G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):761-70.
9. Marchioli, R, Finazzi, G, Specchia, G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1):22-33.
10. Arber, DA, Orazi, A, Hasserjian, R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
11. Kiladjan, JJ, Cassinat, B, Chevret, S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood.* 2008;112(8):3065-72.
12. Passamonti, F, Rumi, E, Pietra, D, 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.
13. European Medicines Agency EMA. CHMP Day 180 List of Outstanding Issues. Besremi. Ropeginterferon alfa-2b. 26.07.2018. 2018.
14. Bjelland, I, Dahl, AA, Haug, TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77.
15. Snaith, RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:29.
16. Kraus, MR, Schafer, A, Csef, H, et al. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2005;11(12):1769-74.

17. Herdman, M, Gudex, C, Lloyd, A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
18. Mielck, A, Vogelmann, M, Schweikert, B, et al. Health status of adults in Germany: results from a representative survey using the EuroQol 5D (EQ-5D). *Gesundheitswesen.* 2010;72:476-86.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriff am: 11.04.2018].
20. Clinicaltrials.gov. 2013. Pegylated Interferon Alpha-2b Versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera; Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949805> [Zugriff am: 09.07.2019].
21. EUCTR. 2013. A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-005259-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005259-18) [Zugriff am: 09.07.2019].
22. ICTRP. 2013. A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-005259-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005259-18) [Zugriff am: 09.07.2019].
23. PharmNet.Bund. 2013. A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera; [Zugriff am: 09.07.2019].
24. Clinicaltrials.gov. 2014. AOP2014 vs. BAT in Patients With Polycythemia Vera Who Previously Participated in the PROUD-PV Study; Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218047> [Zugriff am: 09.07.2019].
25. EUCTR. 2014. An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously partici; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001357-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001357-17) [Zugriff am: 09.07.2019].
26. ICTRP. 2014. AOP2014 vs. BAT in Patients With Polycythemia Vera Who Previously Participated in the PROUD-PV Study.; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02218047> [Zugriff am: 09.07.2019].
27. PharmNet.Bund. 2014. An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously participated in the PROUD-PV Study; [Zugriff am: 09.07.2019].
28. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Clinical Study Report PROUD-PV. A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficiency and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera. Version 1.0. 24.01.2017. 2017.
29. 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.
30. Barbui, T, Finazzi, G, Falanga, A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood.* 2013;122(13):2176-84.

31. Cerquozzi, S, Tefferi, A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer Journal*. 2015;5:e366.
32. Hasselbalch, HC. Interferon Alpha2 in the Treatment of Hematological Malignancies. Status and Perspectives. *Current Drug Targets*. 2011;12(3):387-91.
33. Pourcelot, E, Trocme, C, Mondet, J, et al. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications. *Exp Hematol*. 2014;42(5):360-8.
34. Vaidya, R, Gangat, N, Jimma, T, et al. Plasma cytokines in polycythemia vera: phenotypic correlates, prognostic relevance, and comparison with myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2012;87(11):1003-5.
35. Vannucchi, AM, Antonioli, E, Guglielmelli, P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840-6.
36. Vannucchi, AM, Pieri, L, Guglielmelli, P. JAK2 Allele Burden in the Myeloproliferative Neoplasms: Effects on Phenotype, Prognosis and Change with Treatment. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(1):21-32.
37. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Tabellenband zum Studienbericht der PROUD-PV. Version 1.1. 24.01.2017. 2017.
38. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Tabellenband zum Studienbericht der CONTINUATION-PV. Version 1.0. 26.09.2018. 2018.
39. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Zusatzanalysen der CONTINUATION-PV (36 Monate). Version final 1.0. 07.03.2019. 2019.
40. Barosi, G, Birgegard, G, Finazzi, G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113(20):4829-33.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	AOP2014	1
S2	P1101	4
S3	RN("1335098-50-4")	0
S4	"SCH 054031" OR SCH054031	0
S5	besremi	0
S6	ropeginterferon NEAR* 2b	6
S7	peg* proline interferon* NEAR 2b	9
S8	peg* proline INF* NEAR 2b	1
S9	ropeg	1
S10	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9	20
S11	MESH.EXACT.EXPLODE("Interferon alpha-2")	10336
S12	MESH.EXACT.EXPLODE("Recombinant Proteins – therapeutic use")	26800
S13	S11 AND S12	971
S14	MESH.EXACT.EXPLODE ("Polycythemia Vera")	5965
S15	(Polycythemia NEAR Vera) OR (polycythaemia NEAR vera)	7893
S16	(Polycytemia NEAR Vera) OR (polycythaemia NEAR vera)	45
S17	S14 OR S15 OR S16	7902
S18	S13 AND S17	17
S19	S10 OR S18	32

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S20	AOP2014	16
S21	P1101	50
S22	Besremi	0
S23	ropeginterferon NEAR*2b	30
S24	peg* proline interferon* NEAR 2b	14
S25	peg* proline INF* NEAR 2b	0
S26	Ropeg	5
S27	RN("1335098-50-4")	25
S28	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27	81
S29	EMB.EXACT.EXPLODE ("ropeginterferon alpha2b")	29
S30	S28 OR S29	81
S31	S19 OR S30	113
S32	S19 OR S30	103°
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(AOP2014):ti,ab,kw	9
#2	(P1101):ti,ab,kw	8
#3	(besremi):ti,ab,kw	0
#4	(ropeginterferon alfa-2b OR ropeginterferon alpha-2b OR ropeginterferon alfa2b OR ropeginterferon alpha2b OR peg*proline-interferon alpha-2b OR peg* proline-interferon	16
#5	(ropeg):ti,ab,kw	3
#6	("1335098-50-4"):ti,ab,kw	2
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	19

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde nicht nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Studienregister	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	14	0	14
EU Clinical Trials Register	9	1	8
WHO – ICTRP-Portal	14	0	14
PharmNet.Bund	3	0	3

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	AOP2014 OR P1101 OR besremi OR ropeg OR (ropeginterferon AND 2b) OR (peg? AND interferon alfa-2b AND proline) OR (PEG? AND interferon alpha-2b AND proline) [field : other terms]
<b>Treffer</b>	14

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	Suche 1: AOP2014 OR P1101 OR besremi OR ropeg Suche 2: ropeginterferon alfa-2b OR ropeginterferon alpha-2b
<b>Treffer</b>	9

<b>Studienregister</b>	WHO – ICTRP-Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	AOP2014 OR P1101 OR besremi OR ropeg OR ropeginterferon alfa-2b OR ropeginterferon alpha-2b
<b>Treffer</b>	14

<b>Studienregister</b>	PharmnetBund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.07.2019
<b>Suchstrategie</b>	AOP2014 [active substance] OR P1101 [active substance] OR AOP2014 [product name/code] OR P1101 [product name/code] OR ropeginterferon alfa-2b [active substance] OR ropeginterferon alpha-2b [active substance] OR pegylated proline-interferon alfa-2b [active substance] OR pegylated proline-interferon alpha-2b [active substance] OR besremi [Textfelder]
<b>Treffer</b>	3

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde nicht nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Gisslinger, H, Klade, C, Georgiev, P, Krochmalczyk, D, Gercheva, L, Egyed, M, et al. Rpeginterferon 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;130.	A6
2.	Gisslinger, H, Klade, C, Georgiev, P, Krochmalczyk, D, Gercheva-Kyuchukova, L, Egyed, M, et al. Comparison of long-term efficacy and safety of ropeginterferon ALFA-2B vs HU in polycythemia vera patients aged below or above 60 years: Two-year analysis from the proud/continuation phase III trials. HemaSphere. 2018;2:19.	A6
3.	Gisslinger, H, Klade, C, Georgiev, P, Skotnicki, A, Gercheva-Kyuchukova, L, Egyed, M, et al. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients. Blood. 2016;128(22).	A6
4.	Kiladjian, JJ, Cassinat, B, Soret-Dulphy, J, Verger, E, Roy, L, Rey, J, et al. Molecular response to hydroxyurea and ropeginterferon alfa-2B in the proud-PV randomized phase 3 trial. Haematologica. 2017;102:321.	A6
5.	Mesa, RA. Refining the management of polycythemia vera. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2018;16(9):587-9.	A5
6.	Roy, L, Cassinat, B, Soret-Dulphy, J, Verger, E, Rey, J, Maslah, N, et al. Differential targeted impact of hydroxyurea and ropeginterferon alfa-2b on tumor clones in Polycythemia Vera. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2018;32:57.	A4
7.	Roy, L, Soret-Dulphy, J, Rey, J, Klade, C, Kralovics, R, Gisslinger, H, et al. Rpeginterferon Alfa-2b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in polycythemia vera: Two-year results from the first prospective randomized controlled trial. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2018;32:50.	A6
8.	Foucar, CE, Stein, BL. Novel therapeutic approaches in polycythemia vera. Clinical advances in hematology & oncology : H&O. 2018;16(11):750-7.	A6
9.	Hatalova, A, Schwarz, J, Gotic, M, Penka, M, Hrubisko, M, Kusec, R, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. European journal of haematology. 2018.	A5

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde nicht nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registertreffer	Ausschlussgrund
1.	EUCTR. 2010. An open-label, prospective, multicentre, phase I/II dose escalation study to determine the maximum tolerated dose and to assess the safety and efficacy of P1101, PEG-Proline-Interferon alpha-2b for; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018768-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018768-18</a> [Zugriff am:	A5
2.	EUCTR. 2014. An open-label, prospective, single-centre, phase II study to assess dose and dose interval requirements with respect to efficacy and safety of AOP2014, PEG-Proline-Interferon alpha-2b, in patients; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001367-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001367-13</a> [Zugriff am:	A4
3.	EUCTR. 2015. An open-label, single arm, Phase III study to assess the self-administration of AOP2014 using a pre-filled pen, developed for the treatment of Polycythemia Vera patients; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001356-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001356-31</a> [Zugriff am:	A5
4.	EUCTR. 2016. The benefit/risk profile of pegylated proline-Interferon alpha-2b (AOP2014) added to the best available strategy based on phlebotomies in low-risk patients with Polycythemia Vera (PV). The Low-PV r; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004717-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004717-25</a> [Zugriff am:	A4
5.	EUCTR. 2019. Efficacy and safety of pegylated-proline-interferon alpha 2B (AOP2014) in maintaining deep molecular remissions in patients with chronic myeloid leukemia (CML) who discontinue ABL-kinase inhibitory; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001030-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001030-94</a> [Zugriff am:	A1
6.	EUCTR. 2019. A Study of Efficacy and Safety of Long-Acting Low Dose Ropeginterferon in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Bosutinib from Diagnosis: A Randomized Prospective Trial; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001044-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001044-54</a> [Zugriff am:	A1
7.	Clinicaltrials.gov. 2006. Penetration of Ertapenem Into Bone; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392028</a> [Zugriff am:	A2
8.	Clinicaltrials.gov. 2010. Safety Study of Pegylated Interferon Alpha 2b to Treat Polycythemia Vera; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193699</a> [Zugriff am:	A5
9.	Clinicaltrials.gov. 2011. Dose Finding Study of Pegylated-P-Interferon-alpha-2b(P1101) in Treatment-Naive Subjects With HCV Genotype 1 Infection; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587586</a> [Zugriff am:	A1

10.	Clinicaltrials.gov. 2011. A Pilot Study of Efficacy of Lactobacillus CD2 Lozenges in Preventing High-dose Chemotherapy Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480011</a> [Zugriff am:	A1
11.	Clinicaltrials.gov. 2013. Addition of P1101 to Imatinib Treatment in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia Not Achieving a Complete Molecular Response; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933906</a> [Zugriff am:	A1
12.	Clinicaltrials.gov. 2014. Evaluating the Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of a Raltegravir-Containing Antiretroviral Therapy (ART) Regimen in Infants and Children Infected With HIV and TB; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751568</a> [Zugriff am:	A2
13.	Clinicaltrials.gov. 2015. Study to Assess the Self-administration of AOP2014 Using a Pen, Developed for the Treatment of Polycythemia Vera Patients; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523638</a> [Zugriff am:	A5
14.	Clinicaltrials.gov. 2015. P1101 in Treating Patients With Myelofibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370329</a> [Zugriff am:	A1
15.	Clinicaltrials.gov. 2017. ENDURE - Efficacy and Safety of AOP2014 With CML Patients in Remission; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117816</a> [Zugriff am:	A1
16.	Clinicaltrials.gov. 2017. The Benefit/Risk Profile of AOP2014 in Low-risk Patients With PV; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003325</a> [Zugriff am:	A4
17.	Clinicaltrials.gov. 2018. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Study of Ropoginterferon Alfa-2b in Healthy Japanese and Caucasian Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546465</a> [Zugriff am:	A5
18.	Clinicaltrials.gov. 2019. Long-acting Low Dose Ropoginterferon for Chronic Myeloid Leukemia Treated With Bosutinib From Diagnosis; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831776</a> [Zugriff am:	A1
19.	ICTRP. 2010. Dose finding study with the study medication PEG-Proline-Interferon alpha-2b for patients suffering from polycythemia vera.; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018768-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018768-18</a> [Zugriff am:	A5
20.	ICTRP. 2011. A Pilot Study of Efficacy of Lactobacillus CD2 Lozenges in Preventing High-dose Chemotherapy Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01480011">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01480011</a> [Zugriff am:	A2
21.	ICTRP. 2012. Dose Finding Study of Pegylated-P-Interferon-alpha-2b(P1101) in Treatment-Naive Subjects With HCV Genotype 1 Infection; Abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01587586">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01587586</a> [Zugriff am:	A1
22.	ICTRP. 2012. Evaluating the Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of a Raltegravir-Containing Antiretroviral Therapy (ART) Regimen in Infants and Children Infected With HIV and TB; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751568">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751568</a> [Zugriff am:	A1
23.	ICTRP. 2013. Addition of P1101 to Imatinib Treatment in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia Not Achieving a Complete Molecular Response; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01933906">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01933906</a> [Zugriff am:	A2
24.	ICTRP. 2014. The study to assess the efficacy and safety of new Interferon alpha-2b formulation in patients with primary myelofibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001367-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001367-13</a> [Zugriff am:	A4
25.	ICTRP. 2015. Study of the self-administration of AOP2014 using a pre-filled pen, developed for the treatment of Polycythemia Vera patients; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001356-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001356-31</a> [Zugriff am:	A5
26.	ICTRP. 2015. P1101 in Treating Patients With Myelofibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02370329">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02370329</a> [Zugriff am:	A1

27.	ICTRP. 2016. The Benefit/Risk Profile of AOP2014 in Low-risk Patients With PV; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003325">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003325</a> [Zugriff am:	A4
28.	ICTRP. 2017. Evaluation of the effects of pegylated-proline-Interferon-alpha-2b (AOP2014) added to the best available therapy based on phlebotomies in low-risk patients with Polycythemia Vera (PV), who are younger than 60 and who have never experienced thrombosis.; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004717-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004717-25</a> [Zugriff am:	A4
29.	ICTRP. 2017. ENDURE - Efficacy and Safety of AOP2014 With CML Patients in Remission; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117816">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117816</a> [Zugriff am:	A1
30.	ICTRP. 2018. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Study of Ropeginterferon Alfa-2b in Healthy Japanese and Caucasian Subjects; Abrufbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03546465">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03546465</a> [Zugriff am:	A5
31.	PharmNet.Bund. Efficacy and safety of pegylated-proline-interferon alpha 2B (AOP2014) in maintaining deep molecular remissions in patients with chronic myeloid leukemia (CML) who discontinue ABL-kinase inhibitory therapy-a randomized phase II, multicenter trial with post-study follow-up Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Prolin-Interferon alpha 2b (AOP2014) in der Erhaltung einer tiefen molekularen Remission bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) unter Absetzen einer ABL-Kinase Inhibitor Therapie - eine randomisierte multizentrische Phase II Studie mit anschließender Nachbeobachtungsphase außerhalb der Studie; [Zugriff am:	A1

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde nicht nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROUD-PV

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>primäres Ziel:</b> Nicht-Unterlegenheit von AOP2014 gegenüber HU bzgl. der Krankheits-Ansprechrates bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit PV</p> <p><b>sekundäres Ziel:</b> Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Lebensqualität und JAK2 Allel-Last</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	offene, randomisierte, kontrollierte, parallele Nicht-Unterlegenheitsstudie; Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (20.02.2014): Hinzufügen des sekundären Endpunkts „Beständigkeit des Ansprechens“ für die Vorgaben der FDA.</p> <p>Amendment 2 (17.07.2014): Aufklärung für die Patienten, die eine Probenentnahme zur Immunogenität in Woche 4, die bereits die Studie begonnen hatten.</p> <p>Amendment 3 (15.06.2016): Wechsel von einer Überlegenheitsstudie zu einer Nicht-Unterlegenheitsstudie.</p>

4	Probanden / Patienten	
---	-----------------------	--

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männer oder Frauen ab 18 Jahren</li> <li>2. Vorliegen einer PV-Diagnose nach den Kriterien der WHO 2008 mit notwendiger JAK2V617F-Mutation</li> <li>3. Für zytoreduktiv nicht vorbehandelte Patienten (Vorliegen von mind. einem der folgenden Kriterien):       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Alter &gt; 60 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Dosierung</li> <li>b. Mind. ein dokumentiertes bedeutsames kardiovaskuläres Ereignis mit Bezug auf PV in der Vorgeschichte (außer Blutungen und thromboembolische Komplikationen in der Bauchregion, s. Ausschlusskriterium Nr. 7)</li> <li>c. Schlechte Verträglichkeit oder häufige Notwendigkeit von Phlebotomien</li> <li>d. Fortschreitende Splenomegalie</li> <li>e. Thrombozytenzahl &gt; 1000 × 10<sup>9</sup>/L bei zwei Messungen innerhalb einer Woche</li> <li>f. Leukozytose (Leukozytenzahl &gt; 10 × 10<sup>9</sup>/L bei zwei Messungen innerhalb einer Woche)</li> </ol> </li> <li>4. Für aktuell oder früher vorbehandelte Patienten mit HU (Vorliegen aller folgenden Kriterien):       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Kein Vorliegen eines Ansprechens gemäß den Kriterien des primären Endpunkts</li> <li>b. Gesamte Dauer der HU-Behandlung &lt; 3 Jahre</li> <li>c. Keine dokumentierten Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegen HU nach der modifizierten Definition von Barosi 2009 (40)</li> </ol> </li> <li>5. HADS Score 0-7 in beiden Subskalen.</li> <li>6. Patienten mit einem HADS Score von 8-10 in einem oder beiden Subskalen konnten nach einer psychiatrischen Untersuchung eingeschlossen werden, wenn klinische Signifikanz der Symptome ausgeschlossen werden konnte bzgl einer möglichen Behandlung mit INF-<math>\alpha</math>.</li> <li>7. Unterschriebene Einverständniserklärung</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p>
----	--	--

		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jedwede systemische zytoreduktive Therapie der PV in der Vorgeschichte außer HU für weniger als drei Jahre</li> <li>2. Jedwede Kontraindikation gegenüber pegyliertes Interferon oder HU</li> <li>3. Jedwede systemische Exposition mit einem pegylierten oder nicht-pegylierten INF-<math>\alpha</math> in der Vorgeschichte</li> <li>4. Dokumentierte Autoimmunkrankheit zum Zeitpunkt des Screenings oder in der Vorgeschichte</li> <li>5. Klinisch relevantes Lungeninfiltrat, Pneumonie oder Pneumonitis zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>6. Infektionen mit systemischen Manifestationen, z.B. Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>7. Bekannte PV-bezogene thromboembolische Komplikationen in der abdominalen Region (z.B. Pfortaderthrombose, Budd-Chiari Syndrom) und/oder Splenektomie in der Vorgeschichte</li> <li>8. Jedwede Prüfmedikation innerhalb der letzten sechs Wochen vor erster Dosierung bzw. noch vorhandene Effekte einer vorher verabreichten Prüfmedikation</li> <li>9. Frühere oder aktuelle Depression mit antidepressiver Behandlung</li> <li>10. HADS Score <math>\geq 11</math> bei einer oder beiden Subskalen</li> <li>11. Vorliegen eines Risikos des Suizids zum Zeitpunkt des Screenings oder vorangegangene Suizidversuche</li> <li>12. Jedwede signifikante Erkrankung oder Abnormalität, die mit der Studienteilnahme interferiert</li> <li>13. Schwangere oder stillende Frauen im gebärfähigen Alter oder Männer, die keine effektiven Kontrazeptiva verwenden</li> <li>14. Missbrauch von aktiven Substanzen oder Alkohol innerhalb des letzten Jahres</li> <li>15. Vorliegen schwerer Retinopathie oder klinisch relevanter ophthalmologischer Störung</li> <li>16. Thyroidale Dysfunktion, die nicht adäquat kontrolliert ist</li> <li>17. Patienten, die positiv auf thyreoglobuline Antikörper und/oder</li> </ol>
--	--	---

		<p>thyreoide Peroxidase-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>18. Bedeutsame Organtransplantation in der Vorgeschichte</p> <p>19. Bedeutsame unkontrollierte Krämpfe in der Vorgeschichte</p> <p>20. Leukozytopenie zum Zeitpunkt des Screenings (Leukozytenzahl unterhalb des Normalbereichs)</p> <p>21. Thrombozytopenie zum Zeitpunkt des Screenings (Thrombozytenzahl unterhalb des Normalbereichs)</p> <p>22. Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte, inkl. solide Tumore und hämatologische Malignitäten innerhalb der letzten drei Jahre</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	48 Zentren in 13 Ländern: Österreich, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Ukraine.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>AOP2014:</b> subkutane Injektion; Titrationsphase: während der ersten 12 Wochen mit anfangs 100 µg alle zwei Wochen und Steigerung mit der Zeit; Erhaltungsphase: individuelle Dosierung unter Kontrolle der Blutparameter, maximale Dosis 500 µg alle zwei Wochen sollte nicht überschritten werden.</p> <p><b>HU:</b> oral einzunehmende Kapseln; Titrationsphase: während der ersten 12 Wochen mit anfangs 500 mg täglich und Steigerung mit der Zeit; Erhaltungsphase: individuelle Dosierung unter Kontrolle der Blutparameter, maximale Dosis 3000 mg täglich sollte nicht überschritten werden.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	

<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>primärer Endpunkt:</b>  hämatologisches Ansprechen (Hämatokrit &lt; 45%, Thrombozytenzahl &lt; 400 × 10<sup>9</sup>/L, Leukozytenzahl &lt; 10 × 10<sup>9</sup>/L) + normale Milzgröße (≤ 12 cm für Frauen, ≤ 13 cm für Männer) zu Monat 12</p> <p><b>sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beständigkeit des Ansprechens, d.h. Ansprechen wie primärer Endpunkt zu Monat 12 <u>und</u> zu Monat 9</li> <li>• Hämatologisches Ansprechen zu Monat 6</li> <li>• Hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 6</li> <li>• Hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 3 und Monat 9 (lokale Labor- und Milzmessungen)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Ansprechen</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Anzahl der durchgeführten Phlebotomien</li> <li>• Änderungen der Laborparameter (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) von Studienbeginn bis Monat 12</li> <li>• Milzgröße zu Monat 12</li> <li>• Krankheitsbezogene Symptome (mikrovaskuläre Störungen, Pruritus, Kopfschmerz)</li> <li>• EQ-5D</li> <li>• HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)</li> <li>• JAK2 Allel-Last im Studienverlauf</li> <li>• Molekulares Ansprechen</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Hinzufügen des sekundären Endpunkts „Beständigkeit des Ansprechens“ für die Vorgaben der FDA (s. Amendment 1 des Studienprotokolls)
<b>7</b>	Fallzahl	

<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie war ursprünglich als Überlegenheitsstudie geplant. Als Annahmen wurden folgende Responderraten angenommen: 32% für AOP2014 und 12% für HU (jeweils inkl. 20% Drop-Out Rate, die als Non-Responder gelten).</p> <p>Basierend auf diesen Annahmen, einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 1% und einer Power von 90% werden 126 Patienten pro Studienarm benötigt. Um eine gleichmäßige Aufteilung in die acht Strata zu gewährleisten, werden 128 einzuschließende Patienten pro Studienarm geplant (insgesamt 256 Patienten).</p> <p>Der Wechsel auf eine Nicht-Überlegenheitsstudie hatte retrospektive Power-Berechnungen zur Folge, welche die Patientenrekrutierung jedoch nicht mehr beeinflussten.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Zwischenauswertung nach 6 Monaten geplant. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht definiert. Die Studie konnte jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde Blockrandomisierung mittels statistischer Software SAS Version 9.3 (oder höher) durchgeführt. Die Randomisierungsliste wurde mittels eines eCRF Systems erstellt, auf welches die Zentren Zugriff hatten.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Blockrandomisierung erfolgte stratifiziert, um eine balancierte Verteilung der Patienten zu den insgesamt acht Strata zwischen beiden Studienarmen zu gewährleisten. Die Anteile der Patienten in den einzelnen Strata waren nicht vorab definiert. Die acht Strata setzten sich aus den Kombinationen der folgenden Faktoren zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorherige HU Behandlung (ja/nein)</li> <li>- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (<math>\leq 60</math> / <math>&gt; 60</math> Jahre)</li> <li>- Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses in der Vorgeschichte (ja/nein)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsliste wurde vom verantwortlichen Studienstatistiker mittels eines eCRF Systems erstellt. Anhand dieser Liste wurden die Patienten in den lokalen Studienzentren ihrem jeweiligen Studienarm zugeteilt.

<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom verantwortlichen Studienstatistiker mittels eines eCRF Systems erstellt, auf welches die Zentren Zugriff hatten und die Patienten entsprechend den Studienarmen zuwiesen.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Sowohl Patienten als auch Behandler hatten Kenntnis über die verabreichte Therapie. Laborparameter und bildgebende Diagnostik (Milzgröße) wurden verblindet zentral analysiert bzw. beurteilt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant bei dem offenen Studiendesign
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>primärer Endpunkt:</b> gewichteter Cochran-Mantel-Haenszel Test mit den acht Randomisierungsstrata. Die Nicht-Unterlegenheitsschwelle war als 10,5% definiert. Die Differenz der beiden Responderaten gilt demnach als nicht-unterlegen, falls die untere Grenze des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls oberhalb von -10,5% liegt.</p> <p><b>sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weitere Responderaten: Analyse analog zum primären Endpunkt</li> <li>- Einzelkomponenten des primären Endpunkts: deskriptive Darstellungen, Wilcoxon Test bzw. t-Test</li> <li>- JAK2 Allel-Last: Zwei-Stichproben t-Test bzw. Wilcoxon Test</li> <li>- Molekulares Ansprechen: Analyse analog zum primären Endpunkt sowie Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>- Zeit bis zum ersten Ansprechen: Kaplan-Meier Schätzer und Log-Rank Test bzw. Cox PH Modell</li> <li>- Dauer des Ansprechens: Kaplan-Meier Schätzer und Log-Rank Test bzw. Cox PH Modell</li> <li>- Anzahl von Phlebotomien: deskriptive Darstellungen sowie Wilcoxon Test/Mann-Whitney U-Test</li> <li>- Krankheitsbezogene Symptome: Analyse analog zum primären Endpunkt</li> <li>- EQ-5D und HADS: deskriptive Darstellungen</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Darstellungen</li> </ul>

<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren Subgruppenanalysen für die acht Randomisierungsstrata geplant.												
<b>Resultate</b>														
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1" data-bbox="948 539 1329 730"> <thead> <tr> <th></th> <th>AOP2014</th> <th>HU</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>n=127</td> <td>n=130</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>n=127</td> <td>n=127</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>n=127</td> <td>n=127</td> </tr> </tbody> </table>		AOP2014	HU	a)	n=127	n=130	b)	n=127	n=127	c)	n=127	n=127
	AOP2014	HU												
a)	n=127	n=130												
b)	n=127	n=127												
c)	n=127	n=127												
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung													
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 17.09.2013 Ende der Rekrutierung: 13.03.2015 letzter Patientenbesuch: 08.04.2016												
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet. Ein Großteil der Patienten wurde bzw. wird im Rahmen der Langzeit Follow-Up Studie (CONTINUATION-PV) weiter behandelt.												
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>														

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

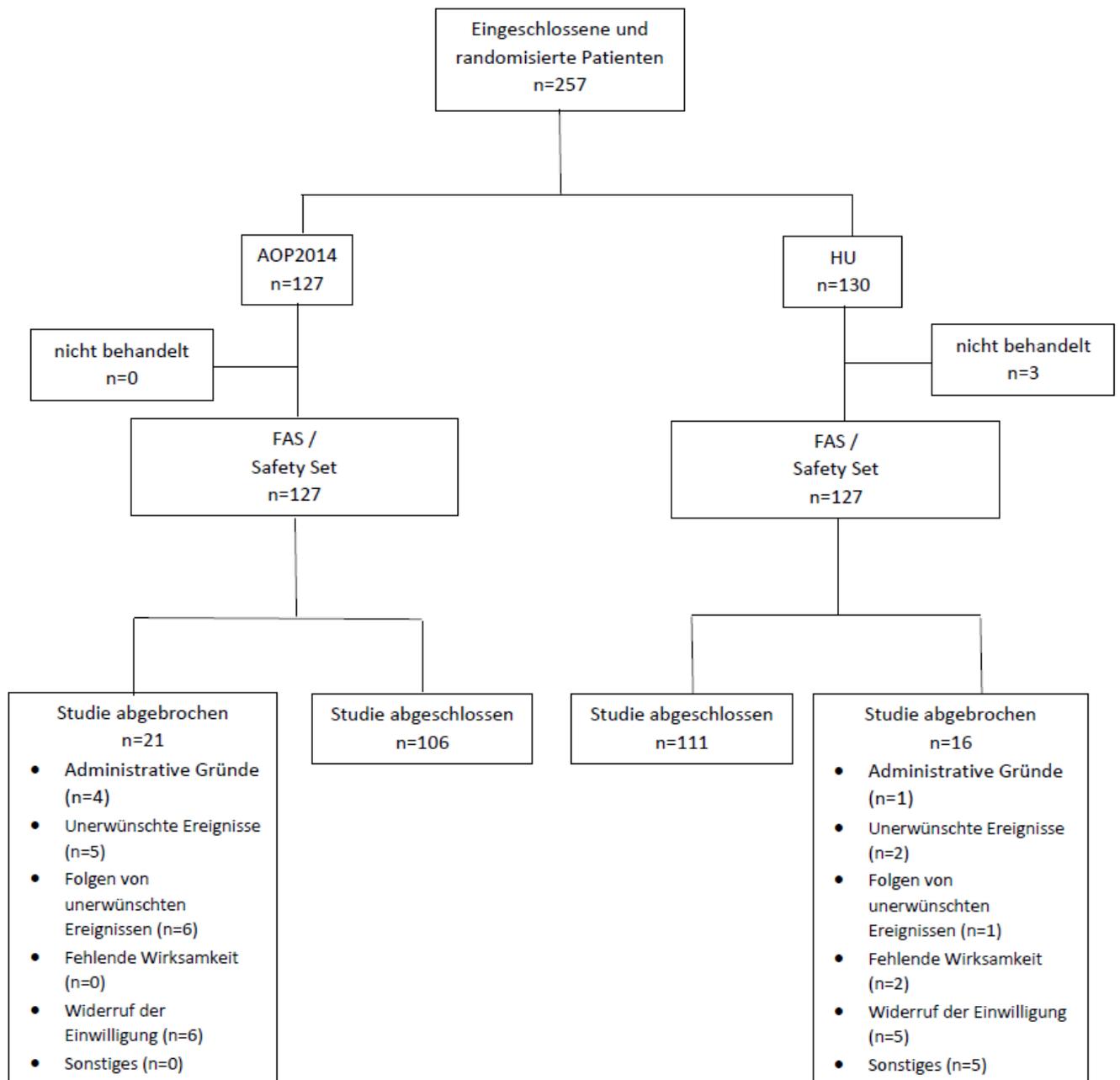


Abbildung 11: Flussdiagramm der Studie PROUD-PV

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONTINUATION-PV

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>primäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit von AOP2014 und BAT bzgl. der Ansprechrate bei Patienten mit PV, die zuvor an der Studie PROUD-PV teilgenommen und diese planmäßig beendet hatten.</li> <li>• Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit bzgl. krankheitsbezogener Symptome und Anzeichen bei Patienten mit PV, die zuvor an der Studie PROUD-PV teilgenommen hatten.</li> </ul> <p><b>sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Lebensqualität und der JAK2 Allel-Last in Langzeit bei Patienten mit PV, die zuvor an der PROUD-PV teilgenommen hatten.</li> <li>• Für Patienten, die sich AOP2014 mittels des Pens selbst verabreichen, Sammeln der entsprechenden Daten.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase IIIb, offene Parallelgruppenstudie; Follow-Up Studie der PROUD-PV
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (Version 2.0 vom 03.04.2015, Version 3.0 vom 21.05.2015, Version 4.0 vom 15.06.2015):</p> <p>Implementation des HU-Arms für Patienten, die in der PROUD-PV mit HU behandelt wurden. Genehmigung für Patienten, die an PEN-PV Studie teilgenommen hatten, dass die Studienmedikation mit dem Pen verabreicht werden darf.</p> <p>Amendment 2 (Version 5.1 vom 11.11.2016):</p> <p>Änderungen der Endpunkte und Hinzufügen von ko-primären Endpunkten; Umbenennung des HU-Arms in BAT-Arm (<i>best available treatment</i>). Festlegung, dass Parameter zur Wirksamkeit alle drei Monate in beiden Studienarmen erhoben werden. Hinzufügen, dass formal kein <i>Data Monitoring Committee</i> einbezogen wurde.</p>

4	Probanden / Patienten	
---	-----------------------	--

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die an der PROUD-PV bis zum Studienende teilgenommen hatten. <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Mind. zwei der drei hämatologischen Parameter (Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten) im Normalbereich, falls diese Parameter zu Beginn der PROUD-PV leicht erhöht waren (Hämatokrit &lt; 50%, Thrombozytenzahl &lt; 600×10<sup>9</sup>/L, Leukozytenzahl &lt; 20×10<sup>9</sup>/L), ODER</li> <li>b. Abnahme von mind. 35% für mind. zwei der drei hämatologischen Parameter, falls diese Parameter zu Beginn der PROUD-PV stark erhöht waren (Hämatokrit &gt; 50%, Thrombozytenzahl &gt; 600×10<sup>9</sup>/L, Leukozytenzahl &gt; 20×10<sup>9</sup>/L), ODER</li> <li>c. Normale Milzgröße, falls die Milz zu Beginn der PROUD-PV vergrößert war, ODER</li> <li>d. Vorliegen eines sonstigen medizinisch erkennbaren Vorteils durch die Behandlung mit AOP2014.</li> </ol> </li> <li>2. Unterschriebene Einverständniserklärung</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Vorliegen von Abbruchkriterien, die in der PROUD-PV bzw. der PEN-PV definiert waren und die zum Therapieabbruch führten.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen von Toxizitäten in Verbindung mit AOP2014, die ein Fortsetzen der Therapie erlauben (gewöhnlich Grad I) und die sich noch nicht gebessert haben.</li> <li>2. HADS Score ≥ 11 bei einer oder beiden Subskalen und/oder Vorhandensein bzw. Verschlechterung von klinisch relevanter Depression oder von Suizidgedanken.</li> <li>3. Fortschreitende und klinisch signifikanter Anstieg von Leberenzym-Werten trotz Dosisanpassung; oder falls solch ein Anstieg mit erhöhten Bilirubin-Werten einhergeht oder mit Anzeichen oder Symptomen einer klinisch signifikanten Autoimmunerkrankung.</li> <li>4. Entstehung einer klinisch signifikanten ophthalmologischen Störung bzw. Verschlechterung einer solchen, die bereits bestand.</li> <li>5. Für den AOP2014-Arm: Verlust der Wirksamkeit von AOP2014 bzw. eine vergleichbare Situation, wodurch kein weiterer Vorteil durch Fortführung der</li> </ol>
----	--	---

		Therapie erwartet wird (durch den behandelnden Arzt).
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	41 Zentren in 12 Ländern
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>AOP2014:</b> subkutane Injektion; Individuelle Dosierung alle zwei, drei oder vier Wochen unter Kontrolle der Blutparameter, maximale Dosis 500 µg alle zwei Wochen sollte nicht überschritten werden. <b>BAT:</b> Individuelle Dosierung der entsprechenden Medikationen nach Fachinformation.
<b>6</b>	Zielkriterien	

<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hämatologisches Ansprechen (Hämatokrit &lt; 45%, Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math>, Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math>) + normale Milzgröße (<math>\leq 12</math> cm für Frauen, <math>\leq 13</math> cm für Männer)</li> <li>• hämatologisches Ansprechen (Hämatokrit &lt; 45%, Thrombozytenzahl &lt; <math>400 \times 10^9/L</math>, Leukozytenzahl &lt; <math>10 \times 10^9/L</math>) + Heilung und/oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen oder Symptome</li> </ul> <p><b>sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen der Laborparameter (Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) im Studienverlauf</li> <li>• Veränderung der Milzgröße im Studienverlauf</li> <li>• Rate der Patienten mit bestehendem Ansprechen im Studienverlauf</li> <li>• Dauer des Bestehens bzw. der Verbesserung des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum ersten Ansprechen</li> <li>• Progressionsfreie Zeit</li> <li>• Anzahl Phlebotomien</li> <li>• Änderung krankheitsbezogener Anzeichen und Symptome (mikrovaskuläre Störungen, Pruritus, Kopfschmerz)</li> <li>• Molekulares Ansprechen</li> <li>• EQ-5D</li> <li>• JAK2 Allel-Last im Studienverlauf</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für diese Follow-Up Studie wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt. Es wurde angenommen, dass bis zu 200 Patienten der PROUD-PV in der CONTINUATION-PV weiterbehandelt werden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in den Studienarmen weiter behandelt, denen sie in der PROUD-PV zugeteilt wurden
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht relevant
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	nicht relevant
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	nicht relevant
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Sowohl Patienten als auch Behandler hatten Kenntnis über die verabreichte Therapie.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant bei dem offenen Studiendesign
<b>12</b>	Statistische Methoden	

<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>primärere Endpunkte:</b> log-binomiales Regressionsmodell</p> <p><b>sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Änderungen im Studienverlauf: MMRM (<i>mixed model for repeated measures</i>)</li> <li>- Molekulares Ansprechen: Analyse analog zum primären Endpunkt</li> <li>- Rate der Patienten mit bestehendem Ansprechen im Studienverlauf: Analyse analog zum primären Endpunkt</li> <li>- Dauer des Bestehens bzw. der Verbesserung des Ansprechens: Cox PH Modell</li> <li>- Zeit bis zum ersten Ansprechen: Cox PH Modell</li> <li>- Progressionsfreie Zeit: Kovarianzanalyse</li> <li>- Anzahl Phlebotomien: dichotom mittels log-binomialen Regressionsmodells; Anzahl mittels negativem Binomialmodell</li> <li>- Änderung krankheitsbezogener Anzeichen und Symptome (mikrovaskuläre Störungen, Pruritus, Kopfschmerz): Analyse analog zum primären Endpunkt</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Darstellungen</li> </ul>												
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen geplant.												
<b>Resultate</b>														
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1" data-bbox="948 1532 1329 1722" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>AOP2014</th> <th>HU</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>n=95</td> <td>n=76</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>n=95</td> <td>n=76</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>n=95</td> <td>n=76</td> </tr> </tbody> </table>		AOP2014	HU	a)	n=95	n=76	b)	n=95	n=76	c)	n=95	n=76
	AOP2014	HU												
a)	n=95	n=76												
b)	n=95	n=76												
c)	n=95	n=76												
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung													
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 25.11.2015 Die Studie läuft noch.												

<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

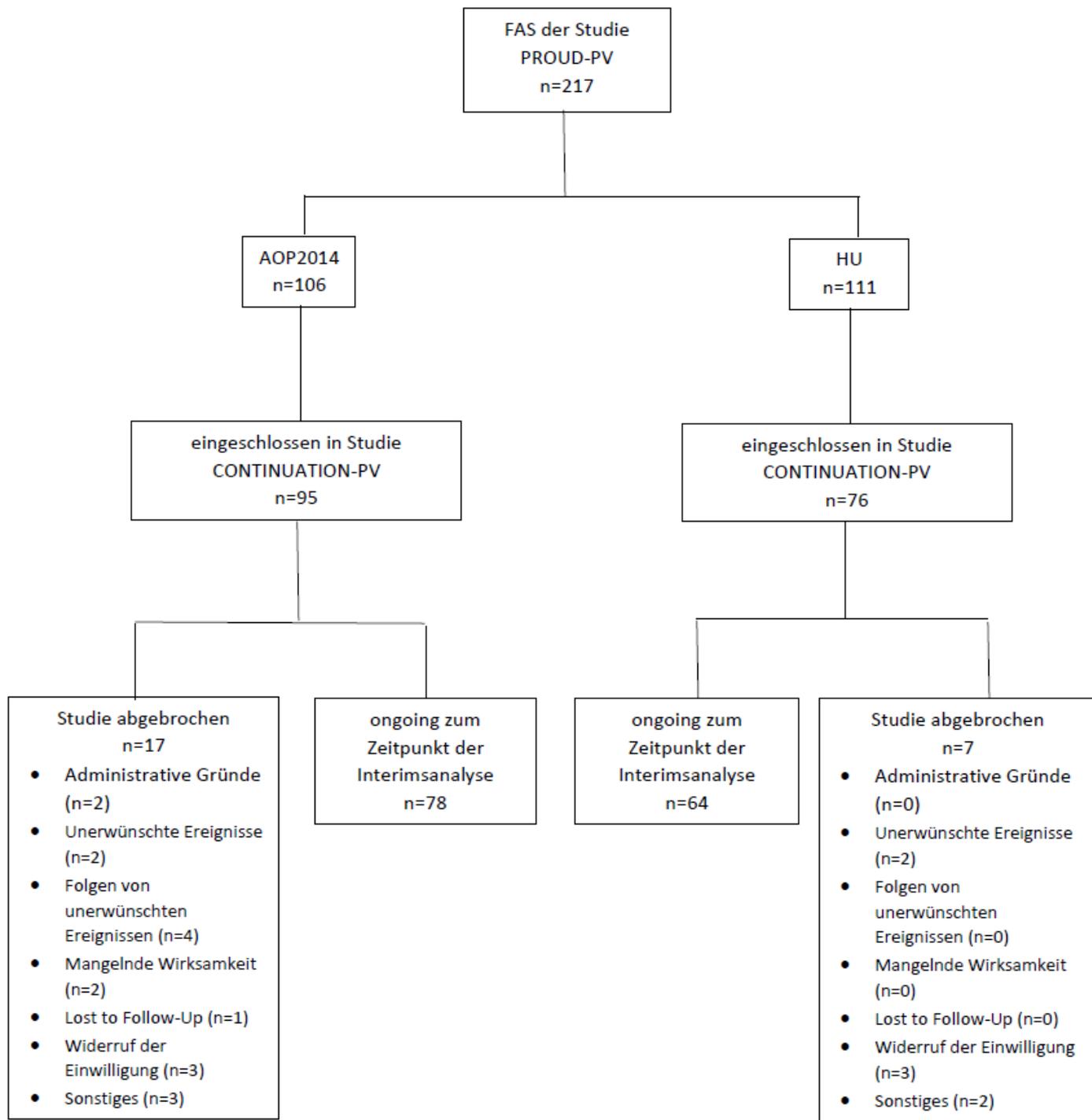


Abbildung 12: Flussdiagramm der Studie CONTINUATION-PV

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROUD-PV

**Studie: PROUD-PV**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der PROUD-PV	A

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. sowohl der Patient als auch der behandelnde Arzt hatten Kenntnis über die verabreichte Therapie.

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. sowohl der Patient als auch der behandelnde Arzt hatten Kenntnis über die verabreichte Therapie.

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der PROUD-PV handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte zufällig. Die Studie war nicht verblindet, d.h. sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Es existiert darüber hinaus eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sowie weiteren Aspekte, die

zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen könnten. Die offene Studiendurchführung gibt per se keinen Anlass, der Studie ein hohes Verzerrungspotenzial zuzuschreiben.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt:**

- Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36
- Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem hämatologischem Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 12, 24 und 36
- Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36
- Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Analyse der Laborwerte sowie die Beurteilung der Milzgröße bzw. der Notwendigkeit einer Phlebotomie erfolgten jeweils zentral und verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Laborwerte bzw. die Beurteilung der Milzgröße erfolgte zentral und verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

**Endpunkt:**

- **Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36**
- **Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36**
- **EQ-5D: Mittlere Veränderungen im *Total Score* und in der *Visual Analogue Scale* zu Monat 12, 24 und 36**
- **HADS: Mittlere Veränderungen im zu Monat 12, 24 und 36**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung der krankheitsbezogenen Anzeichen bzw. Symptome sowie das Ausfüllen der Fragebögen EQ-5D und HADS erfolgte unverblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung muss von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONTINUATION-PV

**Studie: CONTINUATION-PV**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der CONTINUATION-PV	A

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. sowohl der Patient als auch der behandelnde Arzt hatten Kenntnis über die verabreichte Therapie.

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. sowohl der Patient als auch der behandelnde Arzt hatten Kenntnis über die verabreichte Therapie.

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der CONTINUATION-PV handelt es sich um die Verlängerungsstudie einer randomisierten, kontrollierten Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte zufällig. Die Studie war nicht verblindet, d.h. sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie. Es existiert darüber hinaus eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sowie weiteren Aspekte, die zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen

könnten. Die offene Studiendurchführung gibt per se keinen Anlass, der Studie ein hohes Verzerrungspotenzial zuzuschreiben.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt:**

- Vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Hämatokrit < 45 % zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl <  $400 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl <  $10 \times 10^9/L$  zu Monat 12, 24 und 36
- Anteil der Patienten mit an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem hämatologischem Ansprechen (*maintenance rate*) zu Monat 12, 24 und 36
- Mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36
- Molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Analyse der Laborwerte sowie die Beurteilung der Notwendigkeit einer Phlebotomie erfolgten jeweils unverblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Laborwerte bzw. die Beurteilung der Milzgröße erfolgte lokal in den Studienzentren und unverblindet, was aber hinsichtlich des objektiven Charakters der Parameter zu keinem erhöhten Verzerrungspotenzial führt. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

**Endpunkt:**

- **Vollständiges hämatologisches Ansprechen + normale Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36**
- **Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12, 24 und 36**
- **Vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36**
- **Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen/Symptome zu Monat 12, 24 und 36**
- **EQ-5D: Mittlere Veränderungen im *Total Score* und in der *Visual Analogue Scale* zu Monat 12, 24 und 36**
- **HADS: Mittlere Veränderungen im zu Monat 12, 24 und 36**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Beurteilung der Milzgröße, die Erhebung der krankheitsbezogenen Anzeichen bzw. Symptome sowie das Ausfüllen der Fragebögen EQ-5D und HADS erfolgte unverblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der fehlenden Verblindung muss von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

**Endpunkt:**

- **Mortalität im gesamten Studienverlauf**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Todesfälle wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Aufgrund des objektiven Charakters des Endpunktes liegt dadurch jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige

Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Für Todesfälle ist trotz der Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Todesfälle führen in jedem Fall dazu, dass der Patient in der Studie nicht weiter beobachtet werden kann. Daher besteht kein Risiko, dass solche Ereignisse nicht berücksichtigt worden sein könnten.

**Endpunkt:**

- **Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Reporting-Bias kann nicht ausgeschlossen werden (s. Erklärung unten).

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die unerwünschten Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor.

Bei diesem Endpunkt werden alle unerwünschten Ereignisse berichtet und gezählt – unabhängig von ihrem Schweregrad. Es ist nicht auszuschließen, dass die offene Studiendurchführung zu einem Reporting-Bias

führt und unerwünschte Ereignisse häufiger im experimentellen Arm (AOP2014) gemeldet werden. Außerdem ist durch die Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies führt jedoch dazu, dass insgesamt allenfalls die tatsächliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse im HU-Arm höher ist, als die hier zur Verfügung stehende Angabe („*under reporting*“). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Effektschätzer zuungunsten von AOP2014 verzerrt sind.

**Endpunkt:**

- Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Reporting-Bias kann nicht ausgeschlossen werden (s. Erklärung unten).

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die unerwünschten Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor.

Jedoch ist durch die Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies führt jedoch dazu, dass insgesamt allenfalls die tatsächliche Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im HU-Arm höher ist, als die hier zur Verfügung stehende Angabe („*under reporting*“). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Effektschätzer zuungunsten von AOP2014 verzerrt sind.

**Endpunkt:**

- **Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im gesamten Studienverlauf, die zum Studienabbruch geführt hatten**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die unerwünschten Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten.

Trotz des offenen Studiendesigns wird bei diesem Endpunkt nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen, da bei der Dokumentation dieser schwereren (da zum Studienabbruch führenden) unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt eine genauere kausale Berücksichtigung der Umstände sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten (im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignisse) vorausgesetzt werden kann.

Für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ist trotz der Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse hätten in jedem Fall dazu geführt, dass der Patient in der Studie nicht weiter beobachtet werden kann. Daher besteht kein Risiko, dass solche Ereignisse nicht berücksichtigt worden sein könnten.

**Endpunkt:**

- **Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse im gesamten Studienverlauf**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Reporting-Bias kann nicht ausgeschlossen werden (s. Erklärung unten).

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die unerwünschten Ereignisse wurden vom behandelnden Arzt dokumentiert, der Kenntnis über die verabreichte Therapie hatte. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, und es liegt eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor.

Bei diesem Endpunkt werden alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse berichtet und gezählt – unabhängig von ihrem Schweregrad. Es ist nicht auszuschließen, dass die offene Studiendurchführung zu einem Reporting-Bias führt und zwar in einer Richtung, dass unerwünschte Ereignisse häufiger im experimentellen Arm (AOP2014) berichtet werden. Außerdem ist durch die Spezifik der für beide Behandlungsgruppen unterschiedlichen Berichtsintervalle in der Verlängerungsphase von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies führt jedoch dazu, dass insgesamt allenfalls die tatsächliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse im HU-Arm höher ist, als die hier zur Verfügung stehende Angabe („*under reporting*“). Es wird daher davon ausgegangen, dass die Effektschätzer zuungunsten von AOP2014 verzerrt sind.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---