



IQWiG-Berichte – Nr. 853

Ropeginterferon alfa-2b (Polycythaemia vera) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-72
Version: 1.0
Stand: 12.12.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ropeginterferon alfa-2b (Polycythaemia vera) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-72

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Bernhard Liebenhoff
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Matthias Maiworm
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Ropeginterferon alfa-2b, Polycythaemia Vera, Nutzenbewertung, NCT01949805

Keywords: Ropeginterferon alfa-2b, Polycythaemia Vera, Benefit Assessment, NCT01949805

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1: Therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	8
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	14
2.3.2.2 Ergebnisse.....	15
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	16
2.4 Fragestellung 2: HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU	17
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	18
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	18
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	19
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	19
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	19
2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	19
2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	20
2.6.3.2 Studienpool.....	20
2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4).....	21

2.6.4.1	Studiendesign und Population	21
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	22
2.6.4.3	Ergebnisse	22
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	22
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	23
2.6.4.3.3	Studienergebnisse.....	26
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	26
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)	26
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)	26
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	26
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	27
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	28
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	28
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	28
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	28
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	28
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	30
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	30
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	30
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	30
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	33
3.2.1	Behandlungsdauer	33
3.2.2	Verbrauch	34

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	34
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	35
3.2.6	Versorgungsanteile	36
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	36
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	37
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	37
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	38
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
5	Literatur	43
Anhang A – Ergebnisse der Studie PROUD-PV		46
A.1	– Ergebnisse.....	46
A.2	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	49
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b	3
Tabelle 3: Ropeginterferon alfa-2b – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea (mehreseitige Tabelle).....	10
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	13
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	14
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	15
Tabelle 11: Ropeginterferon alfa-2b – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	18
Tabelle 12: Ropeginterferon alfa-2b – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	37
Tabelle 13: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	38
Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	39
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, binär) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	46
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, binär) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	47
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	48
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	50
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	51
Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	51
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3)– RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HU	Hydroxyurea
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK2	Januskinase 2
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PV	Polycythaemia vera
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ropeginterferon alfa-2b gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ropeginterferon alfa-2b gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die therapienaiv sind oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind ^{b, c}	Hydroxyurea
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die mit Hydroxyurea vorbehandelt und resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind ^c	Ruxolitinib

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

Der pU benennt für Fragestellung 1 (therapienaive oder mit Hydroxyurea [HU] vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) HU als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 (HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen) benennt er Ruxolitinib. Damit folgt der pU für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool umfasst die Studie PROUD-PV. Der pU hat zusätzlich in seinem Dossier die Ergebnisse der Extensionsstudie CONTINUATION-PV der Studie PROUD-PV herangezogen. Diese Extensionsstudie ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht interpretierbar, da der Anteil der Patientinnen und Patienten, die aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten, zum einen zu gering ist und zum anderen zwischen den Therapiearmen relevant verschieden ist.

Die Studie PROUD-PV ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b mit HU und einer Studiendauer von 12 Monaten. Eingeschlossen wurden therapienaive oder mit HU vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera. Insgesamt wurden 257 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 127 in den Ropeginterferon-alfa-2b-Arm und 130 in den HU-Arm. Die Studienbehandlung erfolgte entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Sofern nicht kontraindiziert, wurde Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich täglich 100 mg Acetylsalicylsäure verabreicht. Eine Phlebotomie sollte bei überschreiten eines Hämatokrits von 45 % erfolgen.

Primärer Endpunkt der Studie war das hämatologische Ansprechen (Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate und Thrombozytenzahl < 400 x 10⁹/l und Leukozytenzahl < 10 x 10⁹/l und normale Milzgröße).

Ergebnisse

Die Gesamtschau der Datenlage ergibt folgendes Bild:

- Die vom pU vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. Aussagekräftige Daten liegen nur für die Endpunkte der Kategorien Gesamtüberleben und Nebenwirkungen vor. Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen – außer für den Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] – visuelle Analogskala [VAS]) – keine Daten vor. Insbesondere fehlen somit Informationen zur Symptomatik der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine Daten vor. Darüber hinaus fehlen Subgruppenauswertungen zu der Studie PROUD-PV gänzlich. Aufgrund der unvollständigen Datenlage ist eine abschließende Abwägung der positiven und negativen Effekte von Ropeginterferon alfa-2b nicht möglich.
- Aus den vorliegenden Daten kann bezogen auf wesentliche Therapieziele (Vermeidung von Folgekomplikationen, Verringerung der Symptomlast) eine Unterlegenheit von Ropeginterferon alfa-2b gegenüber HU nicht ausgeschlossen werden. Zum einen gilt dies, weil hierzu Daten fehlen (s. o.). Zum anderen ergeben sich aus den ergänzend dargestellten Endpunkten hämatologisches Ansprechen und Anzahl der Phlebotomien

Anzeichen dafür, dass die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b einer Behandlung mit HU unterlegen sein könnte, da die Effektrichtung für beide Endpunkte zuungunsten von Ropeginterferon alfa-2b ausfällt und das Ergebnis zu Phlebotomien in der Erhaltungsphase überdies statistisch signifikant ist. Ob dies für therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten gleichermaßen gilt, ist mangels zugehöriger Subgruppenanalysen unklar. Die Unterschiede im Bereich Nebenwirkungen zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [Symptom Organ Class (SOC)] und Grippe [Preferred Term (PT)]) führen in dieser Datensituation nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b.

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

Ergebnisse für Fragestellung 2: HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

Auf Basis der vom pU vorgelegten unvollständigen Datenlage ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Hydroxyurea bei therapienaiven oder mit Hydroxyurea vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea nicht belegt.

Fragestellung 2: HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ruxolitinib bei mit Hydroxyurea vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b.

Tabelle 3: Ropeginterferon alfa-2b – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die therapienaiv sind oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind ^{b, c}	Hydroxyurea	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die mit Hydroxyurea vorbehandelt und resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind ^c	Ruxolitinib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. umfasst auch Patientinnen und Patienten, die auf Hydroxyurea bisher nicht ausreichend angesprochen haben c. Als Primär- und / oder Begleittherapie der Polycythaemia vera wird eine Aderlasstherapie (Phlebotomie) empfohlen, um den Hämatokrit stabil auf unter 45 % zu senken. Eine Phlebotomie sollte entsprechend in beiden Studienarmen angeboten werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die therapienaiv sind oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind ^{b, c}	Hydroxyurea
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die mit Hydroxyurea vorbehandelt und resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind ^c	Ruxolitinib

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

Der pU benennt für Fragestellung 1 (therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) HU als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 (HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen) benennt er Ruxolitinib. Damit folgt der pU für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ropeginterferon alfa-2b (Stand zum 08.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Ropeginterferon alfa-2b (letzte Suche am 08.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ropeginterferon alfa-2b (letzte Suche am 08.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ropeginterferon alfa-2b (letzte Suche am 18.09.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PROUD-PV	ja	ja	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool umfasst die Studie PROUD-PV. Der pU hat zusätzlich in seinem Dossier die Ergebnisse der Extensionsstudie CONTINUATION-PV der Studie PROUD-PV herangezogen. Diese Extensionsstudie ist für die Nutzenbewertung jedoch nicht interpretierbar, da der Anteil der Patientinnen und Patienten, die aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten zum einen zu gering ist und zum anderen zwischen den Therapiearmen relevant verschieden ist. Somit ist die Strukturgleichheit zwischen den Patientenpopulationen der Therapiearme in der Extensionsstudie nicht gewährleistet (siehe Abschnitt 2.6.3.2).

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie PROUD-PV zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PROUD-PV	RCT, offen, parallel	therapienaive ^b oder mit Hydroxyurea vorbehandelte ^c Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Polycythaemia vera, mit und ohne Splenomegalie	Ropeginterferon alfa-2b (N = 127) Hydroxyurea (N = 130)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: 12 Monate Nachbeobachtung: 28 Tage	48 Zentren in Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, 10/2013–04/2016	primär: hämatologisches Ansprechen ^d sekundär: Mortalität, Gesundheitszustand, UE
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Therapienaive Patientinnen und Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: > 60 Jahre alt, mindestens 1 vorausgegangenes kardiovaskuläres PV-assoziiertes Ereignis (Schlaganfall, akutes zerebrovaskuläres Ereignis wie transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, akute periphere arterielle Verschlusskrankheit, anderes bedeutsames arterielles Ereignis, Lungeninfarkt [Lungenembolie], splanchnische Venenthrombose [Mesenterialinfarkt], Portalvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, iliofemorale venöse Thrombose [tiefe Venenthrombose], andere bedeutsame venöse Ereignisse) oder schlechter Toleranz von Phlebotomien, eine fortschreitende Splenomegalie, Thrombozyten > 1000 x 10⁹/l oder Leukozyten > 10 x 10⁹/l.</p> <p>c. Mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten mussten Non-Responder in Bezug auf den primären Endpunkt sein, durften nicht länger als 3 Jahre mit HU vorbehandelt sein und durften keine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber HU (Notwendigkeit einer Phlebotomie zur Senkung des Hämatokrit < 45 % oder unkontrollierte Myeloproliferation [Thrombozytenzahl > 400 x 10⁹/l und Leukozytenzahl > 10 x 10⁹/l], nach jeweils 3-monatiger Behandlung mit 2 g/Tag bzw. der individuellen maximal tolerierten Dosis HU, Unterschenkelulzera) zeigen.</p> <p>d. primärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten: Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate und Thrombozytenzahl < 400 x 10⁹/l und Leukozytenzahl < 10 x 10⁹/l und normale Milzgröße (≤ 12 cm für Frauen, ≤ 13 cm für Männer)</p> <p>HU: Hydroxyurea; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PV: Polycythaemia vera; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich																				
PROUD-PV	therapienaive Patientinnen und Patienten: Ropeginterferon alfa-2b alle 2 Wochen Startdosis 100 µg s.c: <ul style="list-style-type: none"> ▪ responsegesteuerte^a Dosisanpassung alle 2 Wochen um 50 µg bis maximal 500 µg in Woche 12 ▪ nach Woche 12 Erhaltungsphase^b 	therapienaive Patientinnen und Patienten: Startdosis Hydroxyurea, 500 mg, oral als Kapseln, täglich <ul style="list-style-type: none"> ▪ responsegesteuerte^a Dosisanpassung alle 2 Wochen schrittweise: Dosierungsstufen Hydroxyurea^d <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stufe</th> <th>Dosierung HU</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>500 mg täglich (Startdosis)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>500 mg/Tag und 1000 mg/Tag im Wechsel</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1000 mg täglich</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1000 mg/Tag und 1500 mg/Tag im Wechsel</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1500 mg täglich</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>1500 mg/Tag und 2000 mg/Tag im Wechsel</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>2000 mg täglich</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>2500 mg täglich</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>3000 mg täglich</td> </tr> </tbody> </table>	Stufe	Dosierung HU	1	500 mg täglich (Startdosis)	2	500 mg/Tag und 1000 mg/Tag im Wechsel	3	1000 mg täglich	4	1000 mg/Tag und 1500 mg/Tag im Wechsel	5	1500 mg täglich	6	1500 mg/Tag und 2000 mg/Tag im Wechsel	7	2000 mg täglich	8	2500 mg täglich	9	3000 mg täglich
	Stufe	Dosierung HU																				
1	500 mg täglich (Startdosis)																					
2	500 mg/Tag und 1000 mg/Tag im Wechsel																					
3	1000 mg täglich																					
4	1000 mg/Tag und 1500 mg/Tag im Wechsel																					
5	1500 mg täglich																					
6	1500 mg/Tag und 2000 mg/Tag im Wechsel																					
7	2000 mg täglich																					
8	2500 mg täglich																					
9	3000 mg täglich																					
mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten ^c Ropeginterferon alfa-2b Startdosis 50 µg s.c. <ul style="list-style-type: none"> ▪ responsegesteuerte^a Dosisanpassung alle 2 Wochen um 50 µg bis maximal 500 µg bis Woche 12 bei gleichzeitiger schrittweiser Reduzierung der HU-Dosis^c ▪ nach Woche 12 Erhaltungsphase^b 	mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Studienbeginn beibehalten der bisherigen Dosierung von Hydroxyurea gefolgt von einer responsegesteuerten Dosisanpassung alle 2 Wochen nach dem gleichen Schema wie bei den therapienaiven Patientinnen und Patienten ▪ nach Woche 12 Erhaltungsphase^b 																					
Vorbehandlung Erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxyurea < 3 Jahre Nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische zytoreduktive Therapie ▪ systemische Therapie mit pegyliertem oder nicht pegyliertem Interferon alfa Begleitbehandlung Erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag, es sei denn Acetylsalicylsäure ist kontraindiziert ▪ Phlebotomie bei Hämatokrit > 45 % ▪ non-steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe (z. B. Paracetamol) und Antihistaminika als Monotherapie oder in Kombination zur Behandlung von Reaktionen an der Injektionsstelle Die Gabe von Paracetamol oder NSAID 8–10 h; 24 h und 48 h nach Verabreichung der Studienmedikation war zur Vermeidung grippeähnlicher Symptome empfohlen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikoagulantien zur Vermeidung thromboembolischer UEs Nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zytoreduktive Wirkstoffe (z. B. Pipobroman, Busulphan, radioaktives P32) 																						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Responsekriterien: Hämatokrit < 45 %, Thrombozyten < 400 x 10 ⁹ /l und Leukozyten < 10 x 10 ⁹ /l b. Dosisanpassungen waren in der Erhaltungsphase möglich c. HU wurde in Woche 1–2 in der bisherigen Dosis zusätzlich zu Ropeginterferon alfa-2b verabreicht. Ab Woche 3 bis Woche 12 erfolgte in 2-wöchigem Abstand die schrittweise Reduktion von HU. Ab Woche 13 wurde kein HU mehr verabreicht. d. Die tägliche Dosis wurde ab 1000 mg in 2 Portionen zur Einnahme morgens und abends geteilt, ohne Tabletten zu teilen. 1500 mg wurden in 1000 mg und 500 mg und 2500 mg in 1500 mg und 1000 mg geteilt.	
HU: Hydroxyurea; NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory Drug; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studie PROUD-PV

Die Studie PROUD-PV ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b mit HU und einer Studiendauer von 12 Monaten. Eingeschlossen wurden therapienaive oder mit HU vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera. Therapienaive Patientinnen und Patienten mussten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: älter als 60 Jahre sein, mindestens 1 vorausgegangenes (mit Polycythaemia vera assoziiertes) kardiovaskuläres Ereignis haben, oder eine schlechte Toleranz von Phlebotomien aufweisen. Mit HU vorbehandelte Patienten mussten Non-Responder in Bezug auf den primären Endpunkt (Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate und Thrombozytenzahl < 400 x 10⁹/l und Leukozytenzahl < 10 x 10⁹/l und normale Milzgröße) sein. Außerdem durften sie nicht länger als 3 Jahre mit HU vorbehandelt sein und durften keine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber HU zeigen. Eine Resistenz gegen HU ist in der Studie gemäß der Kriterien nach Barosi 2009 [3] operationalisiert (u. a. weiterbestehende Notwendigkeit von Phlebotomien nachdem die Patientinnen und Patienten für mindestens 3 Monate mit mindestens 2 g/Tag HU behandelt wurden).

Insgesamt wurden 257 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 127 in den Ropeginterferon-alfa-2b-Arm und 130 in den HU-Arm. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger HU-Behandlung (ja / nein), Alter (≤ 60 / > 60 Jahre) sowie Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses in der Vorgeschichte (ja / nein). 3 Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe wurden zwar randomisiert, aber nicht behandelt, weil sie die Einwilligung für die Studienteilnahme zurückgezogen hatten.

Die Studienbehandlung entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation für Ropeginterferon alfa-2b [4] und HU [5]. Sofern nicht kontraindiziert, wurde Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen zusätzlich täglich 100 mg Acetylsalicylsäure verabreicht. Eine Phlebotomie sollte bei überschreiten eines Hämatokrits von 45 % erfolgen. Im HU-Arm wurden mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn zunächst mit unveränderter, individueller HU-Dosierung weiterbehandelt. Da diese Patientinnen und

Patienten Non-Responder in Bezug auf die bisherige Behandlung mit HU waren, war eine Optimierung der HU Dosierung erforderlich und sollte gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema erfolgen. Allerdings finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben zu den tatsächlich erfolgten Dosisanpassungen bei den mit HU vorbehandelten Patientinnen und Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie war das hämatologische Ansprechen (Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie innerhalb der letzten 3 Monate und Thrombozytenzahl < 400 x 10⁹/l und Leukozytenzahl < 10 x 10⁹/l und normale Milzgröße). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Behandlung erfolgte über 12 Monate, anschließend war eine Weiterbehandlung in der Extensionsstudie CONTINUATION-PV möglich.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der in die Studie PROUD-PV eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie Charakteristika Kategorie	Ropeginterferon alfa-2b	Hydroxyurea
PROUD-PV	N ^a = 127	N ^a = 130
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (11)	58 (13)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	53 / 47
Dauer der PV-Erkrankung [Monate]		
MW (SD)	12,6 (24,7)	15,7 (25,7)
Median [Q1; Q3]	1,9 [0,7; 11,2]	3,6 [0,7; 20,0]
HU-Vorbehandlung, n (%)		
ja	45 (35,4) ^b	37 (29,1) ^b
nein	82 (65,6) ^b	90 (70,1) ^b
Dauer der HU-Vorbehandlung ^c [Monate], MW (SD)	12,6 (11,1)	12,2 (10,6)
JAK2-Mutation, n (%)		
ja	127 (100)	126 (99,2)
fehlend	0 (0)	1 (0,8)
Hämatokrit [%], MW (SD)	49,5 (5,4)	49,8 (5,5)
Leukozyten [10 ⁹ /l], MW (SD)	12,2 (5,3)	12,6 (5,2)
Thrombozyten [10 ⁹ /l], MW (SD)	556,7 (257,0)	528,3 (236,4)
Milzgröße [cm], MW (SD)	13,4 (3,2)	13,6 (3,3)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	21 (16,5)	19 (14,6)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 Prozent).</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. bezogen auf Patientinnen und Patienten mit HU-Vorbehandlung</p> <p>HU: Hydroxyurea; JAK2: Januskinase 2; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PV: Polycythaemia vera; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten ca. 59 Jahre alt und etwas mehr als die Hälfte waren Frauen. Die Patientinnen und Patienten im HU-Arm waren mit 3,6 Monaten im Median etwas länger erkrankt als im Ropeginterferon-alfa-2b-Arm mit ca. 2 Monaten. Fast alle Patientinnen und Patienten wiesen eine Januskinase 2 (JAK2) Mutation auf. Zur Anzahl der durchgeführten Phlebotomien sowie zu Therapieabbrüchen liegen keine Angaben vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

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

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie PROUD-PV wird als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevanten Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptome der Erkrankung (z. B. Fatigue, Pruritus)
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] – visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Symptome der Erkrankung	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3)	Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	Übelkeit (PT, UE)	Grippe (PT, UE)
PROUD-PV	ja	nein ^a	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. keine Daten vorhanden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Endpunkte hämatologisches Ansprechen (Hämatokrit < 45 % und mindestens 3 Monate seit letzter Phlebotomie) und Anzahl der Phlebotomien werden ergänzend dargestellt.

2.3.2.2 Ergebnisse

Die Gesamtschau der Datenlage ergibt folgendes Bild:

- Die vom pU vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. Aussagekräftige Daten liegen nur für die Endpunkte der Kategorien Gesamtüberleben und Nebenwirkungen vor. Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen – außer für den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – keine Daten vor. Insbesondere fehlen somit Informationen zur Prävention thromboembolischer Ereignisse und zur Symptomatik der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf. Die Prävention thromboembolischer Ereignisse sowie eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik – wie beispielsweise Fatigue oder Pruritus – sind jedoch Hauptziele der Therapie in der vorliegenden Indikation [6-8]. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine Daten vor. Darüber hinaus fehlen Subgruppenauswertungen zu der Studie PROUD-PV gänzlich, auch für die

Stratifizierungsfaktoren Vorbehandlung, Alter und thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte. Aufgrund der unvollständigen Datenlage ist eine abschließende Abwägung der positiven und negativen Effekte von Ropeginterferon alfa-2b nicht möglich.

In Anhang A.1 sind die Ergebnisse zu denjenigen Endpunkten, zu denen Daten vorliegen, ergänzend dargestellt, und in Anhang A.2 die Tabellen zu den häufigen UEs.

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

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Basis der vom pU vorgelegten unvollständigen Datenlage ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Hydroxyurea bei therapie-naiven oder mit Hydroxyurea vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

PROUD-PV

AOP Orphan Pharmaceuticals. Pegylated interferon alpha-2b versus hydroxyurea in polycythemia vera (PROUD-PV): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.11.2016 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949805>.

AOP Orphan Pharmaceuticals. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005259-18.

AOP Orphan Pharmaceuticals. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.03.2018 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005259-18/results>.

AOP Orphan Pharmaceuticals. 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: study PROUD-PV; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

2.4 Fragestellung 2: HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ropeginterferon alfa-2b (Stand zum 08.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Ropeginterferon alfa-2b (letzte Suche am 08.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ropeginterferon alfa-2b (letzte Suche am 08.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ropeginterferon alfa-2b (letzte Suche am 18.09.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ruxolitinib bei mit Hydroxyurea vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung und mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ropeginterferon alfa-2b nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 11 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b.

Tabelle 11: Ropeginterferon alfa-2b – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU (Fragestellung 1) HU als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen (Fragestellung 2), benennt er Ruxolitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Somit folgt der pU in der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapien der Festlegung des G-BA.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung. Bei therapienaiven oder mit HU vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU (Fragestellung 1) soll der Zusatznutzen im Vergleich zu HU untersucht werden und bei mit HU vorbehandelten Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen (Fragestellung 2), im Vergleich zu Ruxolitinib.

Die vom pU festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp und Studiendauer sind geeignet, relevante Studien für die Nutzenbewertung von Ropeginterferon alfa-2b zu identifizieren.

Die Bewertung soll laut pU unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf der Basis von RCTs erfolgen. Für einige der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für Fragestellung 1 (therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) umfasst die Studie PROUD-PV mit der Extensionsstudie CONTINUATION-PV. Für Fragestellung 2 (mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen) legt der pU keine Studie vor.

Die Studie PROUD-PV wird für die Nutzenbewertung herangezogen und ist in Abschnitt 2.3.1.2 detailliert beschrieben.

Die Extensionsstudie CONTINUATION-PV kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird im Folgenden begründet.

In der Studie PROUD-PV wurden die Patientinnen und Patienten über 12 Monate behandelt. Für die sich anschließende Extensionsstudie CONTINUATION-PV zieht der pU einen Datenschnitt nach zusätzlichen 24 Monaten heran. Der pU legt in seinem Dossier dadurch Auswertungen über eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten für diejenigen Patientinnen und Patienten vor, die die Studie PROUD-PV beendet hatten und anschließend in der Extensionsstudie CONTINUATION-PV weiter behandelt wurden.

Diese Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ist darin begründet, dass nur 171 der 254 Patientinnen und Patienten (ca. 67 %) aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Davon wechselten 95 Patientinnen und Patienten aus dem Ropeginterferon-alfa-2b-Arm (ca. 75 %) und 76 Patientinnen und Patienten aus dem HU-Arm (60 %). Somit ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die aus der Studie PROUD-PV an der Extensionsstudie teilnahmen zwischen den Studienarmen relevant verschieden (15 Prozentpunkte). Dadurch ist die Strukturgleichheit zwischen den Patientenpopulationen der beiden Behandlungsarme der Studie CONTINUATION-PV nicht gewährleistet. Die Ergebnisse der Studie CONTINUATION-PV sind daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Angaben des pU zur Studie CONTINUATION-PV werden im Folgenden nicht kommentiert.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements vorzunehmen. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben.

Studienpopulation

Der pU beschränkt die Darstellung der Studienpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten die aus der Studie PROUD-PV in die Extensionsstudie wechselten. Die gewählten Merkmale ermöglichen eine hinreichende Charakterisierung der Studienpopulation.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patientencharakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie PROUD-PV dargestellt. Es werden diejenigen Charakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studiendurchführung ausschließlich in Europa stattfand und dass das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie jeweils gemäß ihrem bestimmungsgemäßen Verbrauch verabreicht wurden. Der pU geht von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte von RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.2 und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Der Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie PROUD-PV wird zugestimmt.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Die Ergebnisse der Studie PROUD-PV werden nur ergänzend dargestellt, daher entfällt die Kommentierung des Vorgehens des pU zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Die Ergebnisse der Studie PROUD-PV werden nur ergänzend dargestellt, daher entfällt die Kommentierung des Vorgehens des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- hämatologisches Ansprechen: nicht eingeschlossen

Der pU legt verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts hämatologisches Ansprechen vor:

- 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
- Anteil der Patienten mit an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen (Maintenance Rate) zu Monat 12, 24 und 36

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

- Hämatokrit < 45 % (ohne durchgeführte Phlebotomie in den letzten 3 Monaten)
- Thrombozytenzahl < $400 \times 10^9/l$
- Leukozytenzahl < $10 \times 10^9/l$

Bei den vom pU vorgelegten Operationalisierungen des Endpunkts hämatologisches Ansprechen handelt es sich jeweils um eine Kombination verschiedener Komponenten. Der pU begründet die Relevanz der 3 Komponenten Hämatokrit, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl damit, dass sie Bestandteil der Empfehlungen des European Leukemia Nets für ein Ansprechen der Therapie bei Polycythaemia vera seien [9]. Er bezieht sich auf eine weitere Studie [10], die gezeigt habe, dass ein Hämatokrit von unter 45 % mit einer besseren Prognose bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und thromboembolischer Ereignisse einhergehe. Die zusätzlichen Operationalisierungen unter Hinzunahme der Milzgröße bzw. der krankheitsbezogenen Anzeichen / Symptome bezögen weitere patientenrelevante Komponenten als Responsekriterium ein und seien damit ebenfalls patientenrelevant.

Die Laborwerte Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl sowie die Milzgröße sind nicht per se patientenrelevant. Endpunkte wie die kardiovaskuläre Mortalität und thromboembolische Ereignisse können direkt erhoben werden. Die krankheitsbezogenen Anzeichen / Symptome sind patientenrelevant, können aber in der im Dossier vorliegenden Operationalisierung nicht herangezogen werden (siehe unten).

- Anteil der Patienten mit Hämatokrit $< 45\%$ zu Monat 12 und 36: nicht eingeschlossen
- Anteil der Patienten mit Thrombozytenzahl $< 400 \times 10^9/l$ zu Monat 12 und 36: nicht eingeschlossen
- Anteil der Patienten mit Leukozytenzahl $< 10 \times 10^9/l$ zu Monat 12 und 36: nicht eingeschlossen
- Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12 und 36: nicht eingeschlossen

Bei den Endpunkten 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 und Anteil der Patienten mit normaler Milzgröße zu Monat 12 und 36 handelt es sich jeweils um Laborwerte, die nicht per se patientenrelevant sind. Die Endpunkte werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen / Symptome zu Monat 12, 24 und 36: nicht eingeschlossen

Der pU beschreibt, dass der Endpunkt Anteil der Patienten mit Heilung oder Besserung krankheitsbezogener Anzeichen / Symptome folgende Kriterien erfüllen müsse:

- Heilung oder Besserung für mindestens 1 krankheitsbezogenes Anzeichen / Symptom
- kein neu aufgetretenes krankheitsbezogenes Anzeichen bzw. Symptom, welches bei Baseline nicht vorlag

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht herangezogen. Der Endpunkt wurde in der Studie anhand einer präspezifizierten Liste von PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) erhoben. Die erfassten PTs wurden von den Prüfarmärzten dahin gehend beurteilt, ob sie der Krankheit zuzuordnen sind oder nicht. Mit diesem Vorgehen konnten nur neu auftretende oder sich verschlechternde Symptome identifiziert werden. Eine Verbesserung bestehender Symptome konnte somit nicht erfasst werden. Dieser Aspekt wird auch in den Studienunterlagen der Studie PROUD-PV adressiert. Darüber hinaus erfolgte durch das vom pU gewählte Vorgehen die Endpunkterhebung nicht primär auf Basis der Einschätzung der Patientinnen und Patienten, sondern durch die unverblindeten Prüfarmärzte. Ob mit diesem Vorgehen Symptome der Patientinnen und Patienten überhaupt adäquat erfasst werden, bleibt mangels diesbezüglicher Validierungsstudien unklar. In der vorliegenden Indikation stehen hingegen validierte Instrumente für die Symptomerfassung aus Patientensicht zur Verfügung [11,12].

- mittlere Änderung der JAK2 Allel-Last zu Monat 12, 24 und 36 und molekulares Ansprechen zu Monat 12, 24 und 36: nicht eingeschlossen

Der pU schätzt die Endpunkte JAK2 Allel-Last und molekulares Ansprechen als valide Surrogate für die Endpunkte Symptomatik, Gefäßkomplikationen sowie Spätkomplikationen des Übergangs zu einer Myelofibrose oder akuten Leukämie ein. Er bezieht sich dabei auf die

Studie Passamonti 2010 [13]. Die Ausführungen des pU zur Surrogatvalidität der Endpunkte sind in Abschnitt 2.6.9.4 kommentiert.

Bei den Endpunkten JAK2 Allel-Last und molekulares Ansprechen handelt es sich um Laborparameter, die nicht per se patientenrelevant sind, die Endpunkte werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie PROUD-PV über die EQ-5D-VAS erhoben.

Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Das Erfassen des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS wird als patientenrelevant eingestuft.

Für die Nutzenbewertung wird die im Studienbericht der Studie PROUD-PV dargestellte mediane Änderung der VAS von Studienbeginn zu Studienende herangezogen. Der Behandlungsgruppenvergleich basiert dabei auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer mit dem p-Wert aus dem Wilcoxon-Randsummentest. Im Gegensatz zum pU wird die EQ-5D-VAS der Endpunkt-kategorie Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): mittlere Veränderungen im Depressions- und im Ängstlichkeitsscore zu Monat 12, 24 und 36: nicht eingeschlossen

Mit der Skala HADS können Angst und Depression bei Patientinnen und Patienten erfasst werden. Die HADS wurde in der Studie PROUD-PV erhoben, um potenzielle Nebenwirkungen von Ropeginterferon alfa-2b zu erfassen. Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Im Studienverlauf traten in beiden Studienarmen nur vereinzelt psychiatrische Neuerkrankungen auf. Die HADS wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D-3L
 - mittlere Veränderungen im Total Score: nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen des aktuellen Gesundheitszustands mit jeweils 3 Antwortkategorien.

Der EQ-5D-Utility-Score wurde in der Studie PROUD-PV mittels des Fragebogens EQ-5D-3L erhoben. Dabei wurde der Utility Score nicht anhand von Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ermittelt [14]. Der Summenscore kann nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Der EQ-5D-Utility-Score wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt.

- Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE): beinhaltet Übelkeit (PT, UE)
- Grippe (PT, UE)

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Dossier des pU liegen für die Studie PROUD-PV keine Auswertungen zu Effektmodifikatoren vor.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Für Fragestellung 1 (therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) bezieht sich der pU in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene RCT PROUD-PV mit der Extensionsstudie CONTINUATION-PV. Der pU ordnet die Studien der Evidenzstufe Ia zu. Das Verzerrungspotenzial beider Studien bewertet der pU als niedrig.

In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz der Endpunkte sowie die endpunktübergreifende Ergebnissicherheit wird auf die entsprechenden Abschnitte in dieser Nutzenbewertung verwiesen (siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2).

Für Fragestellung 2 (HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen) legt der pU keine Daten vor.

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU)

Für Fragestellung 1 (therapienaive oder mit HU vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU) beansprucht der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Er begründet diesen mit einem geringen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt vollständiges hämatologisches Ansprechen zu Monat 36, einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt vollständiges hämatologisches Ansprechen + krankheitsbezogene Anzeichen / Symptome zu Monat 36 sowie einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Anteil der Patientinnen und Patienten mit an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Besuchen bestehendem vollständigem hämatologischem Ansprechen zu Monat 36. Alle vom pU herangezogenen Auswertungen beruhen demnach in großen Teilen auf einer Betrachtung der Ergebnisse der Extensionsstudie CONTINUATION-PV, die für die Nutzenbewertung ungeeignet ist.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird daher nicht geteilt. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der

Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte. Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich zu HU, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

Fragestellung 2 (HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen)

Für die Fragestellung 2 (HU-vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber HU aufweisen) legt der pU keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b vor und leitet keinen Zusatznutzen für die Fragestellung 2 ab. Diese Einschätzung des pU ist sachgerecht.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b eingesetzt.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ropeginterferon alfa-2b herangezogen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU schätzt den Endpunkt JAK2 Allel-Last als Surrogatendpunkt für das Auftreten von Thromboembolien und das Auftreten von Myelofibrosen als Spätkomplikation der Polycythaemia vera ein. Er zitiert eine Reihe von Studien um seine Einschätzung zu untermauern [15-21].

In keiner der vom pU zitierten Studien wurde eine Surrogatvalidierung des Endpunkts JAK2 Allel-Last durchgeführt. Der pU beschreibt in seinem Modul 4 A, dass eine Validierung des Surrogatendpunkts, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG [22] beschrieben und den

Dossiervorlagen gefordert, nicht möglich gewesen sei. Diese nicht näher begründete Feststellung des pU ersetzt jedoch nicht die notwendigen wissenschaftlichen Untersuchungen zum Nachweis der Validität eines Surrogatendpunkts.

Der Endpunkt JAK2 Allel-Last wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem Anwendungsgebiet von Ropeginterferon alfa-2b als erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera (PV) ohne symptomatische Splenomegalie [4].

Nach der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielpopulation in

- therapienaive oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind und
- mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf wird vom pU vor allem damit begründet, dass zurzeit für die Erkrankung PV nur wenige therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen. Die verfügbaren Therapiealternativen können nach Darstellung des pU bei einigen Patientinnen und Patienten Resistenzen entstehen lassen (Hydroxyurea), sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen (Interferon alfa) oder kommen nur für bestimmte Patientinnen und Patienten mit PV infrage (Ruxolitinib oder Busulfan).

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bestimmt der pU in mehreren Schritten:

Prävalenz der PV

Zunächst ermittelt der pU Angaben zur Prävalenz der PV anhand mehrerer Quellen: Orphanet gibt in seiner Berichtsreihe im Jahr 2018 für die PV eine Punktprävalenz für Europa von 30 pro 100 000 Einwohner an [23]. Ein systematisches Review von Moulard et al. [24] aus dem Jahr 2013 stellt 4 Studien dar, in denen sich Gesamtprävalenzangaben zwischen rund 5 bis 30 Betroffene pro 100 000 Einwohner finden. Diese Angaben beziehen sich allerdings nicht ausschließlich auf PV, sondern teilweise auf verschiedene myeloproliferative Neubildungen. In einer in Dänemark durchgeführten Registerstudie aus dem Jahr 2017 (Brochmann et al. [25]) wurden Patientinnen und Patienten mit verschiedenen chronischen myeloproliferativen Neubildungen betrachtet, die zwischen 1977 und 2013 in einem Register aufgenommen

wurden, und eine Prävalenz von rund 30 Patientinnen und Patienten mit PV pro 100 000 Einwohnern bestimmt. Insgesamt geht der pU auf dieser Datengrundlage von einer maximalen Prävalenz von 30 pro 100 000 Einwohnern mit PV aus und berechnet auf Basis der aktuellen Bevölkerungsschätzung für Deutschland (82 979 100 Einwohner [26]) eine Anzahl von 24 894 Patientinnen und Patienten mit PV.

Patientinnen und Patienten mit PV ohne symptomatische Splenomegalie

Im nächsten Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PV ohne Splenomegalie. Hierzu zieht er eine Multicenterstudie von Tefferi et al. [27] aus dem Jahr 2013 heran. In dieser Studie wurden 1545 Patientinnen und Patienten mit PV in Italien, Österreich und den Vereinigten Staaten eingeschlossen und eine tastbare Milz wurde bei rund 36 % der Patientinnen und Patienten diagnostiziert. Der pU geht entsprechend davon aus, dass rund 64 % der Patientinnen und Patienten keine Splenomegalie aufweisen. Bei diesem Vorgehen verbleiben also nur noch Patientinnen und Patienten ohne Splenomegalie in der Zielpopulation. Der pU merkt dazu an, dass das Kriterium einer tastbaren Milz nicht notwendig mit dem Kriterium einer symptomatischen Splenomegalie identisch ist, da nicht jeder von einer Splenomegalie Betroffene Symptome aufweisen muss, und sich somit aus diesem Vorgehen eine Unterschätzung der Zielpopulation ergeben kann. Das Ausmaß dieser Unterschätzung werde aber dadurch kompensiert, dass Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen grundsätzlich ebenfalls von der Zielpopulation abzuziehen seien und somit der Gesamtabzug insgesamt in einer plausiblen Größenordnung liege. Bei Annahme eines GKV-Anteils von 87,04 % berechnet der pU insgesamt 13 869 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Aufteilung der Zielpopulation gemäß der Vorgaben des G-BA

Die Zielpopulation teilt der pU weiterhin gemäß den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Gruppen auf: Angaben zum Anteil der mit Hydroxyurea vorbehandelten Patientinnen und Patienten, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegen diesen Wirkstoff entwickelt haben, entnimmt der pU einer Studie aus Spanien (Alvarez-Larran et al. [28]). In dieser Studie wurden 261 Patientinnen und Patienten mit PV eingeschlossen, von denen im Laufe mehrerer Jahre rund 24 % eine Resistenz oder Intoleranz gegen Hydroxyurea entwickelten.

Der pU geht auf Grundlage dieser Studie davon aus, dass von den Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation rund 76 %, d. h. 10 526 Patientinnen und Patienten nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind und rund 24 %, d. h. 3343 Patientinnen und Patienten eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegen Hydroxyurea aufweisen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU bei der Bestimmung der Zielpopulation weist mehrere Unstimmigkeiten auf. Diese werden im Folgenden näher beschrieben:

Zu 1) Prävalenz der PV

Die Angaben in den Quellen zur Prävalenz der PV sind unsicher. Diese Unsicherheit entsteht zum einen dadurch, dass es an Studien zur Prävalenz der PV in Deutschland mangelt. Zum anderen finden sich in den Studien anderer europäischer Länder häufig nur Angaben zur Prävalenz von myeloproliferativen Neubildungen und nicht spezifisch zur Prävalenz der PV. Auch liegen die Zeiträume der Datenerhebung in einigen der herangezogenen Studien [24] schon längere Zeit zurück und sind damit veraltet. Darüber hinaus überträgt der pU die Prävalenzangaben auf die gesamte Bevölkerung Deutschlands. Hierbei bleibt unberücksichtigt, dass Ropeginterferon alfa-2b nur für erwachsene Patientinnen und Patienten indiziert ist. Bei Annahme einer Prävalenz von 5 Patientinnen und Patienten mit PV pro 100 000 Einwohnern [24] würde sich eine deutlich geringere Anzahl Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Zu 2) Anteil der Patientinnen und Patienten ohne symptomatische Splenomegalie

Der pU gibt in Modul 3A des Dossiers korrekt an, dass Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen Milzvergrößerung nicht zur Zielpopulation entsprechend der Formulierung des Anwendungsgebiets in der Fachinformation von Ropeginterferon alfa-2b gehören.

Das Anwendungsgebiet von Ropeginterferon alfa-2b umfasst grundsätzlich Patientinnen und Patienten mit PV sowohl mit als auch ohne Splenomegalie. Nur in den Fällen, in denen die Betroffenen eine Splenomegalie und zusätzlich Symptome aufweisen, sollte Ropeginterferon alfa-2b nicht verabreicht werden. Zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten fehlen Angaben in Modul 3A des Dossiers. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen, sodass die Angaben des pU in diesem Berechnungsschritt nicht abschließend bewertbar sind. Insgesamt ist aber davon auszugehen, dass sich durch den Abzug aller Patientinnen und Patienten mit Splenomegalie die untere Grenze der Patientinnen und Patienten mit PV ohne symptomatische Splenomegalie ergibt. Diese untere Grenze stellt, wie der pU selbst angibt, wahrscheinlich eine Unterschätzung dar.

Zu 3) Patientinnen und Patienten mit Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegen Hydroxyurea

Bei der Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegen Hydroxyurea entwickelt haben, berücksichtigt der pU nicht, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit PV eine Erstlinientherapie mit Hydroxyurea erhalten. In der Studie von Alvarez-Larran [28] begannen beispielsweise nur rund 80 % der Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Jahren nach der Diagnose eine Behandlung mit Hydroxyurea. In der vom pU ebenfalls vorgelegten retrospektiven Kohortenstudie von Podoltsev et al. [29], in der in den Jahren 2007 bis 2013 insgesamt 820 Patientinnen und Patienten mit PV im Hinblick auf eine Therapie mit Hydroxyurea oder die Behandlung mit einer Phlebotomie ausgewertet wurden, erhielten nur rund 61 % der Betroffenen eine Therapie mit Hydroxyurea. Hieraus ergibt sich zum einen Unsicherheit in diesem Anteilswert und zum anderen eine Überschätzung der Zielpopulation durch die Vernachlässigung dieses Berechnungsschritts.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation unsicher. Durch die Berücksichtigung von Spannen für angesetzte Werte in den einzelnen Berechnungsschritten hätte diese Unsicherheit berücksichtigt werden können.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen in der Diagnosehäufigkeit der PV ergeben, da voraussichtlich keine Veränderungen in Bezug auf die diagnostischen Standards, Kriterien und Messverfahren zu erwarten sind. Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der PV aufgrund einer zunehmend alternden Bevölkerung leicht steigt, wobei die Mortalität konstant bleibt. Insgesamt geht der pU von einer konstanten Prävalenz in den nächsten 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat zur Behandlung der Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie folgende zweckmäßige Vergleichstherapien vorgegeben:

- für therapienaive oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind: Hydroxyurea
- für mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind: Ruxolitinib

3.2.1 Behandlungsdauer

Bei Ropeginterferon alfa-2b unterscheidet der pU das 1. Jahr mit der Titrationsphase und die Therapie ab dem 2. Jahr mit der Erhaltungstherapie. Im 1. Jahr geht der pU von einem 2-wöchigen Injektionsrhythmus mit insgesamt 26 Injektionen pro Jahr aus. Ab dem 2. Jahr geht der pU von einem 4-wöchigen Injektionsrhythmus aus mit insgesamt 13 Injektionen pro Jahr.

Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie bleiben Titrationsphasen unberücksichtigt. In der Erhaltungsphase ergeben sich laut Fachinformation von Ropeginterferon alfa-2b [4] 13 bis 26 Injektionen pro Jahr.

Bei Hydroxyurea und Ruxolitinib nimmt der pU eine kontinuierliche tägliche Therapie an. Die Angaben zur Behandlungsdauer entsprechen der jeweiligen Fachinformation [5,30] und sind plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Der pU nimmt einen Verbrauch von 250 µg Ropeginterferon alfa-2b pro Injektion an.

Laut Fachinformation [4] kann der Verbrauch von Ropeginterferon alfa-2b zwischen 100 µg bis 500 µg pro Injektion betragen.

Bei Hydroxyurea geht der pU von einem Verbrauch von 500 mg bis 1000 mg pro Behandlungstag aus. Dies entspricht den Angaben in der Fachinformation [5] für die meisten Patientinnen und Patienten.

Die Fachinformation von Hydroxyurea [5] sieht eine Dosierung von 15 bis 20 mg/Tag/kg Körpergewicht vor. Bei Annahme eines durchschnittlichen Gewichts von 77,0 kg für erwachsene Patientinnen und Patienten [31] kann der maximale Verbrauch mit bis zu 2000 mg pro Tag höher liegen als vom pU angegeben.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ruxolitinib entsprechen der Fachinformation [30]. Der pU setzt korrekt eine maximale Dosis laut Fachinformation von 50 mg pro Tag an und geht davon aus, dass diese Dosis mit 2 Tabletten à 20 mg sowie 1 Tablette à 10 mg pro Tag erzielt wird. Laut Fachinformation sollte die maximale Dosierung aber auf 2 Gaben à 25 mg aufgeteilt werden. Dies macht das Ansetzen von 2 Tabletten in der Dosierung von 5 mg anstelle von 1 Tablette à 10 mg erforderlich.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ropeginterferon alfa-2b findet sich erstmalig in der Lauer-Taxe mit dem Datenstand vom 15.09.2019. Die Angaben des pU zum Apothekenverkaufspreis von Ropeginterferon alfa-2b entsprechen nicht exakt den Angaben in der Lauer-Taxe. Hiernach beträgt der Apothekenverkaufspreis 2778,26 € (anstatt 2777,40 € wie vom pU angegeben). Die Rabatte nach § 130 SGB V berücksichtigt der pU korrekt.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Hydroxyurea und Ruxolitinib entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2019. Die Rabatte nach § 130 SGB V berücksichtigt der pU korrekt.

Bei Ruxolitinib sind außerdem die Kosten der Tabletten mit einer Dosierung von 5 mg zu berücksichtigen. Mit dem Datenstand der Lauer-Taxe vom 15.07.2019 beträgt der Apothekenverkaufspreis 2005,42 € für eine Packung mit 56 Tabletten. Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke von 1,77 € sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V in Höhe von 111,26 € ergeben sich 1892,39 € pro Packung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bei Ropeginterferon alfa-2b und Hydroxyurea berücksichtigt der pU Kosten für regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion. Zusätzlich setzt der pU bei Ropeginterferon alfa-2b Kosten für eine augenärztliche Grundpauschale und bei Hydroxyurea

Kosten für eine hautärztliche Grundpauschale an. Die angesetzten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der jeweiligen Fachinformation [4,5]. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Hydroxyurea ergeben sich ausschließlich regelhafte Unterschiede zu Ropeginterferon alfa-2b in der Häufigkeit der Bestimmung des Blutbildes sowie in den jeweils angesetzten Grundpauschalen.

Bei Ruxolitinib berücksichtigt der pU nur für das 1. Jahr mit der Titrationsphase Kosten für regelmäßige Kontrollen des Blutbildes gemäß der Fachinformation [30].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt die Jahrestherapiekosten für Ropeginterferon alfa-2b sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien getrennt für das 1. Behandlungsjahr, in dem die Titrierung stattfindet, und ab dem 2. Behandlungsjahr (Erhaltungstherapie) an. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Bei Ropeginterferon alfa-2b gibt der pU für das 1. Behandlungsjahr 68 183,20 € an und für die Erhaltungstherapie ab dem 2. Behandlungsjahr 34 103,35 €. Diese Angaben beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 68 126,24 € im 1. Behandlungsjahr und 34 063,12 € ab dem 2. Behandlungsjahr.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erhaltungstherapie bei Ropeginterferon alfa-2b bilden die Angaben des pU für die Arzneimittelkosten (34 103,35 €) die untere Grenze einer Spanne. Als untere Grenze liegen sie in einer plausiblen Größenordnung, Angaben zur oberen Grenze der Arzneimittelkosten fehlen. Bei Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung laut Fachinformation [4] ergeben sich als Obergrenze Arzneimittelkosten in Höhe von 68 148,60 € pro Jahr.

Für Hydroxyurea berechnet der pU für das 1. Behandlungsjahr 547,55 € bis 1019,64 € und für die Erhaltungstherapie 531,57 € bis 1003,66 €. Bei der Erhaltungstherapie beinhaltet die Untergrenze Arzneimittelkosten in Höhe von 472,09 € pro Jahr und die Obergrenze in Höhe von 944,18 € pro Jahr.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erhaltungstherapie sowie der minimal und maximal möglichen Dosierung laut Fachinformation [5] sind die vom pU als Untergrenze berechneten Arzneimittelkosten plausibel. Die Obergrenze der vom pU berechneten Arzneimittelkosten ist unterschätzt. Hier können sich aufgrund einer höheren möglichen Dosierung laut Fachinformation Arzneimittelkosten bis zu 1888,36 € pro Jahr ergeben.

Für Ruxolitinib berechnet der pU für das 1. Behandlungsjahr 48 620,07 € bis 72 926,85 € und für die Erhaltungstherapie 48 613,57 € bis 72 920,35 €. Diese Angaben enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erhaltungstherapie sowie der minimal und maximal möglichen Dosierung laut Fachinformation [30] sind die vom pU als Untergrenze berechneten

Arzneimittelkosten plausibel. Die Obergrenze der vom pU berechneten Arzneimittelkosten ist unterschätzt. Hier ergeben sich bei korrekter Aufteilung der Tagesdosis auf 2 Einheiten Arzneimittelkosten bis zu 73 282,22 €pro Jahr.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass der Versorgungsanteil nach Markteinführung von Ropeginterferon alfa-2b langsam steigen wird, macht aber keine konkreten Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation unsicher. Durch die Berücksichtigung von Spannen für angesetzte Werte in den einzelnen Berechnungsschritten hätte diese Unsicherheit berücksichtigt werden können.

Der pU gibt die Jahrestherapiekosten für Ropeginterferon alfa-2b sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien getrennt für das 1. Behandlungsjahr, in dem die Titrierung stattfindet, und ab dem 2. Behandlungsjahr mit der Erhaltungstherapie an. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erhaltungstherapie bei Ropeginterferon alfa-2b liegen die Angaben des pU für die untere Grenze der Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung, Angaben zur oberen Grenze der Arzneimittelkosten fehlen.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erhaltungstherapie bei Hydroxyurea ist die vom pU berechnete Untergrenze der Arzneimittelkosten plausibel. Bei Berücksichtigung der minimal und maximal möglichen Dosierung laut Fachinformation [5] ist die Obergrenze der vom pU berechneten Arzneimittelkosten unterschätzt.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erhaltungstherapie bei Ruxolitinib sind die vom pU als Untergrenze berechneten Arzneimittelkosten plausibel. Die Obergrenze der vom pU berechneten Arzneimittelkosten ist unterschätzt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ropeginterferon alfa-2b ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 12 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 12: Ropeginterferon alfa-2b – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 13: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ropeginterferon alfa-2b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	13 869	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation unsicher.
	davon: therapienaive oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind	10 526	
	Patientinnen und Patienten, die mit Hydroxyurea vorbehandelt und resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind ^c	3343	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ropeginterferon alfa-2b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung	34 103,35 ^{b, c}	Die Angaben des pU liegen als untere Grenze der Jahrestherapiekosten in einer plausiblen Größenordnung. Bei Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierung laut Fachinformation [4] ergeben sich als Obergrenze Arzneimittelkosten in Höhe von 68 148,60 €pro Jahr.
Hydroxyurea	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die therapienaiv sind oder mit Hydroxyurea vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nicht resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind	531,57–1003,66 ^{b, c}	Die vom pU berechnete Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist plausibel. Bei Berücksichtigung der minimal und maximal möglichen Dosierung laut Fachinformation [5] ist die Obergrenze unterschätzt.
Ruxolitinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Milzvergrößerung, die mit Hydroxyurea vorbehandelt und resistent oder intolerant gegenüber Hydroxyurea sind	48 613,57–72 920,35 ^{c, d}	Die vom pU als Untergrenze berechneten Jahrestherapiekosten sind plausibel, die Obergrenze ist unterschätzt, da die Tagesdosis nicht korrekt auf 2 Einheiten aufgeteilt wurde.

a. Angabe des pU

b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

c. Angaben des pU für die Erhaltungstherapie (ab dem 2. Jahr)

d. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Polycythaemia vera erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Titrationphase

Die Dosis wird individuell gesteigert, wobei die empfohlene Anfangsdosis 100 Mikrogramm (bzw. 50 Mikrogramm bei Patienten unter einer anderen zytoreduktiven Therapie) beträgt. Die Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 50 Mikrogramm erhöht werden (parallel sollte, soweit möglich, die schrittweise Reduktion der anderen zytoreduktiven Therapie erfolgen), bis eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wird (Hämatokrit < 45 %, Thrombozyten < 400 x 10⁹/l und Leukozyten < 10 x 10⁹/l). Die maximale empfohlene Einzeldosis beträgt 500 Mikrogramm alle zwei Wochen.

Erhaltungsphase

Die Dosis, mit der eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wurde, sollte für mindestens 1,5 Jahre mit einem Anwendungsintervall von 2 Wochen beibehalten werden. Danach kann die Dosis angepasst und/oder das Intervall auf bis zu vier Wochen verlängert werden, je nachdem was für den Patienten angemessen ist.

Sollten während der Therapie unerwünschte Ereignisse auftreten, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend eingestellt werden, bis die unerwünschten Ereignisse abklingen. Die Behandlung sollte dann mit einer Dosis fortgeführt werden, die niedriger ist als diejenige Dosis, die zu den unerwünschten Ereignissen führte.

Wenn ein Anstieg der hämatologischen Parameter (Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten) festgestellt wird, muss die Dosis und/oder das Intervall individuell angepasst werden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (d.h. Child-Pugh A) hat sich ein anderes Arzneimittel mit pegyliertem Interferon alfa (pegyliertes Interferon alfa-2a) als sicher erwiesen. Eine Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b ist bei erwachsenen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Die Anwendung von Interferon alfa wurde bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (d. h. Child-Pugh B oder C) nicht untersucht und ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei mit Ropeginterferon alfa-2b behandelten Patienten wurden erhöhte Leberenzymspiegel beobachtet. Ist der Anstieg der Leberenzymspiegel progredient und anhaltend, muss die Dosis reduziert werden. Ist der Anstieg der Leberenzymspiegel trotz Dosisreduktion progredient und klinisch signifikant ist oder zeigen sich Hinweise auf eine Leberdekompensation, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Das pharmakokinetische Profil anderer Arzneimittel mit Interferon-alfa (pegyliertes Interferon alfa-2a und pegyliertes Interferon alfa-2b) wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eine Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b ist bei erwachsenen Patienten mit leichter (GFR 60–89 ml/min) bis moderater (GFR 30–59 ml/min) Niereninsuffizienz nicht erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer (GFR 15–29 ml/min) Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Anfangsdosis von 50 Mikrogramm empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min) ist Ropeginterferon alfa-2b kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Anpassungen der empfohlenen Ropeginterferon alfa-2 Dosis sind bei Beginn einer Therapie älterer Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Adipöse oder untergewichtige Patienten

Das pharmakokinetische Profil von Ropeginterferon alfa-2b wurde bei adipösen und untergewichtigen Patienten nicht bestimmt. Eine Empfehlung zur Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b kann für diese Patienten somit nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Besremi® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung. Das Arzneimittel ist für die Langzeitbehandlung vorgesehen und kann von einem Arzt, medizinischem Fachpersonal, einem Familienmitglied oder dem Patienten selbst verabreicht werden, wenn diese in der Anwendung von subkutanen Injektionen mit dem Fertipgen geschult wurden. Die Gebrauchsanweisungen in der Packungsbeilage müssen befolgt werden.

Als Injektionsstelle wird die Bauchhaut um den Bauchnabel herum (aber mit einem Abstand von mindestens 5 cm vom Nabel) oder der Oberschenkel empfohlen. Es sollte nicht in einem Bereich injiziert werden, in welchen die Haut gereizt, gerötet, eingeblutet, infiziert oder vernarbt ist. Der Pen kann so eingestellt werden, dass Dosen in Intervallen von 50 Mikrogramm im Bereich von 50 bis 250 Mikrogramm oder 50 bis 500 Mikrogramm verabreicht werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile*
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie nicht mit konventioneller Behandlung kontrolliert werden kann*
- Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuch*
- Schwere vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung, (d.h. unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz (\geq NYHA-Klasse 2), schwerwiegende kardiale Arrhythmie, signifikante Koronararterienstenose, instabile Angina pectoris) oder Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt in der jüngsten Vergangenheit*
- Vorgeschichte oder Bestehen einer Autoimmunerkrankung*
- Immunsupprimierte Transplantatempfänger*
- Kombination mit Telbivudin (siehe Abschnitt 4.5)*
- Dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C)*
- Terminale Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min)*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* 2009; 113(20): 4829-4833.
4. AOP Orphan. Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen, Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Ribosepharm. Hydroxycarbamid Ribosepharm 500 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Lengfelder E, Baerlocher GM, Döhner K, Gisslinger H, Griebhammer M, Koschmieder S et al. Polycythaemia Vera (PV) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 04.2019 [Zugriff: 26.08.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>.
7. Lengfelder E, Griesshammer M, Koschmieder S. Diagnostik und Therapie der Polycythaemia vera im Jahre 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(20): 1501-1506.
8. Mesa RA. New guidelines from the NCCN for polycythemia vera. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; 15(11): 848-850.
9. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 761-770.
10. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013; 368(1): 22-33.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ruxolitinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-13 [online]. 13.07.2015 [Zugriff: 20.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 314). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

12. Cancer. EOfRaTo. Webauftritt [online]. [Zugriff: 28.11.2019]. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>.
13. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010; 24(9): 1574-1579.
14. Van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 21.08.2019]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
15. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013; 122(13): 2176-2184.
16. 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 J* 2015; 5: e366.
17. Hasselbalch HC. Interferon alpha2 in the treatment of hematological malignancies: status and perspectives. *Curr Drug Targets* 2011; 12(3): 387-391.
18. Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, Bailly S, Toussaint B, Mossuz P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications. *Exp Hematol* 2014; 42(5): 360-368.
19. Vaidya R, Gangat N, Jimma T, Finke CM, Lasho TL, Pardanani A et al. Plasma cytokines in polycythemia vera: phenotypic correlates, prognostic relevance, and comparison with myelofibrosis. *Am J Hematol* 2012; 87(11): 1003-1005.
20. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110(3): 840-846.
21. 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.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
23. Orphanet Berichtsreihe - Datenerhebung J. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Nr. 1: Alphabetische Liste der Krankheiten. 2018.
24. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014; 92(4): 289-297.

25. Brochmann N, Flachs EM, Christensen AI, Andersen CL, Juel K, Hasselbalch HC et al. A nationwide population-based cross-sectional survey of health-related quality of life in patients with myeloproliferative neoplasms in Denmark (MPNhealthSurvey): survey design and characteristics of respondents and nonrespondents. *Clin Epidemiol* 2017; 9: 141-150.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.09.2018 [online]. [Zugriff: 08.02.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=CF81EB38E2D1B6D922D341DF5859113C.InternetLive2.
27. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013; 27(9): 1874-1881.
28. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012; 119(6): 1363-1369.
29. Podoltsev NA, Zhu M, Zeidan AM, Wang R, Wang X, Davidoff AJ et al. The impact of phlebotomy and hydroxyurea on survival and risk of thrombosis among older patients with polycythemia vera. *Blood Adv* 2018; 2(20): 2681-2690.
30. Novartis Pharma. Jakavi: Fachinformation [online]. [Zugriff: 04.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2017; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
32. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse der Studie PROUD-PV**A.1 – Ergebnisse**

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, binär) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b		Hydroxyurea		Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
PROUD-PV					
Mortalität					
Gesamtmortalität	127	1 (0,8)	127	0 (0)	– ^b ; 0,408
Morbidität					
<i>hämatologisches Ansprechen^c (ergänzend dargestellt)</i>	124	56 (45,2)	127	70 (55,1)	0,82 [0,64; 1,05]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine Daten vorhanden					
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)</i>	127	104 (81,9)	127	111 (87,4)	–
SUEs	127	14 (11,0)	127	11 (8,7)	1,27 [0,60; 2,70]; 0,561
schwere UEs (CTCAE-Grad 3)	127	21 (16,5)	127	26 (20,5)	0,81 [0,48; 1,36]; 0,532
Abbruch wegen UEs	127	7 (5,5)	127	2 (1,6)	3,5 [0,74; 16,5]; 0,098
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	127	23 (18,1)	127	42 (33,1)	0,55 [0,35; 0,85]; 0,007
darin enthalten:					
Übelkeit (PT, UE)	127	3 (2,4)	127	15 (11,8)	0,20 [0,06; 0,67]; 0,003
Grippe (PT, UE)	127	2 (1,6)	127	10 (7,9)	0,20 [0,04; 0,89]; 0,020
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [32]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.					
b. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ					
c. Operationalisiert über Hämatokrit < 45 % und mindestens 3 Monate seit letzter Phlebotomie. Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden als Non-Responder gewertet (> 10 %).					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, binär) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Studienphase	Ropeginterferon alfa-2b			Hydroxyurea			Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Ereignisse pro Patientin und Patient pro Visite MW [Min; Max]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Ereignisse pro Patientin und Patient pro Visite MW [Min; Max]	RR [95 %-KI] ^a
PROUD-PV							
Morbidity							
<i>Phlebotomien^b (ergänzend dargestellt)</i>							
<i>Gesamt^c</i>	127	94 (74,0)	4,1 [0; 264]	127	87 (68,5)	2,1 [0; 224]	1,08 [0,92; 1,26]
<i>Titrationphase^d</i>	127	74 (58,3)	2,9 [0; 48]	126	72 (57,1)	2,8 [0; 48]	1,02 [0,83; 1,26]
<i>Erhaltungphase^e</i>	123	76 (61,8)	3,9 [0; 200]	121	52 (43,0)	1,6 [0; 148]	1,44 [1,12; 1,84]
<p>a. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)</p> <p>b. Phlebotomien aufgrund eines Hämatokrits > 45 %</p> <p>c. ohne Phlebotomien vor Tag 1</p> <p>d. Woche 1–12</p> <p>e. Woche 13–52</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>							

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ropeginterferon alfa-2b			Hydroxyurea			Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea
	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung zu Studienende Median ^b [Q1; Q3]	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Q1; Q3]	Änderung zu Studienende Median ^b [Q1; Q3]	Median der Differenzen [95 %-KI]; p-Wert ^c
PROUD-PV							
Morbidität							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^d	105	80,0 [70,0; 90,0]	0,0 [-4,0; 7,0]	109	84,5 [70,0; 90,0]	0,0 [-5,0; 7,0]	0,0 [-2,0; 3,0]; 0,733
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte</p> <p>c. Effekt und KI: Hodges-Lehmann-Schätzer; p-Wert: Wilcoxon-Rangsummentest</p> <p>d. Eine positive Änderung im Studienverlauf bedeutet eine Verbesserung, eine positive Mediandifferenz bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

A.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate Abbruch wegen UEs: Ereignisse, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ropeginterferon alfa-2b N = 127	Hydroxyurea N = 127
PROUD-PV		
Gesamtrate UEs	104 (81,9)	111 (87,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (28,3)	69 (54,3)
Thrombozytopenie	19 (15,0)	36 (28,3)
Anaemie	8 (6,3)	31 (24,4)
Leukopenie	11 (8,7)	27 (21,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	33 (26,0)	44 (34,6)
Grippe	2 (1,6)	10 (7,9)
Untersuchungen	48 (37,8)	24 (18,9)
Gamma-Glutamyltransferase	18 (14,2)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (18,1)	42 (33,1)
Diarrhoe	8 (6,3)	10 (7,9)
Uebelkeit	3 (2,4)	15 (11,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (27,6)	26 (20,5)
Ermuedung	16 (12,6)	17 (13,4)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (21,3)	26 (20,5)
Kopfschmerz	12 (9,4)	12 (9,4)
Schwindelgefuehl	12 (9,4)	10 (7,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (23,6)	19 (15,0)
Arthralgie	12 (9,4)	4 (3,1)
Myalgie	11 (8,7)	3 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (18,1)	21 (16,5)
Pruritus	10 (7,9)	8 (6,3)
Augenerkrankungen	19 (15,0)	14 (11,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (9,4)	15 (11,8)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (12,6)	10 (7,9)
Gefaesserkrankungen	11 (8,7)	15 (11,8)
Herzerkrankungen	12 (9,4)	10 (7,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	13 (10,2)	9 (7,1)
a. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ropeginterferon alfa-2b N = 127	Hydroxyurea N = 127
PROUD-PV		
Gesamtrate SUEs	14 (11,0)	11 (8,7)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes		

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ropeginterferon alfa-2b N = 127	Hydroxyurea N = 127
PROUD-PV		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	7 (5,5)	2 (1,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,6)	1 (0,8)
Basalzellkarzinom	0 (0)	1 (0,8)
Glioblastom	1 (0,8)	0 (0)
Primaere Myelofibrose	1 (0,8)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
Herzinsuffizienz akut	0 (0)	1 (0,8)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,8)	0 (0)
Immunthyreoiditis	1 (0,8)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,8)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,8)	0 (0)
rheumatoide Arthritis	1 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,8)	0 (0)
akute Nierenschädigung	1 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,8)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,8)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,8)	0 (0)
a. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3) – RCT, direkter Vergleich:
Ropeginterferon alfa-2b vs. Hydroxyurea

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ropeginterferon alfa-2b N = 127	Hydroxyurea N = 127
SOC^a		
PROUD-PV		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3)	21 (16,5)	26 (20,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,4)	10 (7,9)
a. MedDRA-Version 18.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Zinkand, Werner, MPN-Netzwerke e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?