

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10587 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. Januar 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

**Ropeginterferon alfa-2b
(Polycythaemia vera)**

veröffentlicht am 15. Dezember 2019

Vorgangsnummer 2019-09-15-D-475

IQWiG Berichte Nr. 853

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Hämatologisches Ansprechen
 4. 3. 2. 2. Molekulare Remission
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Dies ist das zweite Verfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur Therapie der Polycythemia vera. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) ist zugelassen für Patienten mit Polycythemia vera ohne klinische Zeichen einer Splenomegalie. Ropeginterferon alfa-2b hat in diesem Verfahren keinen Orphan-Drug-Status. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
therapienaiv oder mit Hydroxyurea vorbe-handelt, aber nicht resis-tent oder intolerant	Hydroxyurea	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
mit Hydroxyurea vorbe-handelt, und resistent oder intolerant	Ruxolitinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend unseren Empfehlungen. Die EU-Zulassung geht über die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie hinaus.
- Basis der Zulassung ist PROUD-PV, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b versus Hydroxyurea mit 257 Patienten. Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers ist CONTINUATION-PV, eine Extensionsstudie mit einer Verlaufsbeobachtung von inzwischen 4 Jahren mit 171 Patienten. Die längere Beobachtungszeit ist sinnvoll angesichts der langsamen Wirkung von Ropeginterferon alfa-2b.
- Ropeginterferon alfa-2b führt gegenüber Hydroxyurea zu einer höheren hämatologischen Ansprechrate und zu einer höheren Rate molekularer Remissionen nach 36 und 48 Monaten. Die Rate molekularer Remission Ropeginterferon alfa-2b steigt im Verlauf der Beobachtungsstudie kontinuierlich an.
- Die Rate thrombembolischer Ereignisse ist in beiden Studienarmen niedrig. Die Rate sekundärer Malignome ist höher im Hydroxyurea-Arm. Bei den Auswertungen zur Gesamtüberlebenszeit, zur Lebensqualität, zur Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Abbruchrate zeigen sich keine Unterschiede in den beiden Studienarmen.
- Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist unvollständig und enthält nicht alle Daten, die zwischenzeitlich auf internationalen Kongress präsentiert worden sind. Insbesondere fehlen Daten zur Gesamtpopulation der Zulassungsstudie PROUD-PV sowie eine vollständige Darstellung der unerwünschten Ereignisse.

Interferon alpha ist eine wichtige Alternative in der Therapie von Patienten mit behandlungsbedürftiger Polycythaemia vera. Interferon alpha wurde von uns schon in den vergangenen Jahren als gleichwertige Therapie der Polycythaemia vera empfohlen, u. a. bei jüngeren Patienten (vor allem Frauen) mit Kinderwunsch, bei schwangeren Patientinnen mit Hoch- und Intermediärrisiko-Profil oder bei Patienten mit Intoleranz auf Aderlass. Die Zulassung von Ropeginterferon alfa-2b füllt sowohl in der Primär- als auch Zweit- oder Mehrlinientherapie der PV eine bereits seit mehreren Jahrzehnten bestehende Lücke. Die Nachbeobachtungszeit ist für eine nachhaltige Nutzenbewertung zu kurz.

2. Einleitung

Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine chronische myeloproliferative Neoplasie [1]. Die Erkrankung ist durch eine gesteigerte Produktion roter Blutzellen charakterisiert, die unabhängig von den normalen Regulationsmechanismen der Erythropoese stattfindet. Bei fast allen Patienten (etwa 98%) liegt eine Mutation im *JAK2*-Tyrosinkinase-Gen vor, woraus eine Proliferationssteigerung nicht nur der roten Reihe, sondern auch der Granulopoese und Megakaryopoese (sog. Panmyelose) resultiert. Bezüglich des Krankheitsverlaufes werden eine polyzythämische Phase mit einer gesteigerten Erythrozytenmasse und eine sog. ‚Spent Phase‘ bzw. Phase der postpolycythaemischen Myelofibrose mit reduzierter Bildung von Blutzellen unterschieden. Der natürliche Verlauf der Erkrankung schließt auch die mögliche Evolution in eine myelodysplastische/ präleukämische Phase und/oder Blastenphase (akute Leukämie) ein.

Häufigste Komplikationen sind arterielle und venöse Thrombosen. Gesicherte Risikofaktoren hierfür sind ein höheres Lebensalter und eine bereits stattgehabte Thrombose.

Die PV ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 0,4% und 2,8% pro 100 000 Einwohner pro Jahr in Europa. Das mediane Lebensalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen [2, 3]. Die PV ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht vererbbar. Familiäre Häufungen kommen jedoch vor.

3. Stand des Wissens

Die Therapieziele sind in der Regel palliativ. Die Therapiestratifizierung erfolgt in Abhängigkeit vom Thromboserisiko und ist in erster Linie auf die Prävention primärer oder nachfolgender arterieller oder venöser Gefäßverschlüsse ausgerichtet. Eine gute Symptomkontrolle ist in der Regel mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden.

Haupttherapieziele sind:

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

Die empfohlene Therapie für alle Patienten ist die Kombination von Aderlässen mit niedrig dosierter Acetylsalizylsäure. Bei Hochrisiko-Patienten und bei Niedrig-Risiko-Patienten mit deutlicher Krankheitsprogression im Verlauf wird eine zytoreduktive Therapie empfohlen. Ein Therapiealgorithmus in Übereinstimmung den aktuellen Empfehlungen des European LeukemiaNET (ELN) ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [4].

Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen

Gisslinger, 2018 [8], Dossier	Erst- oder Zweitlinien-therapie	Hydroxyurea	Ropeginterferon alfa-2b	171	75,0 vs 62,1 ⁴ n. s. ⁶	51,4 vs 70,5 p = 0,0122	n.e. vs n.e. ⁵ n. s.
-------------------------------	---------------------------------	-------------	-------------------------	-----	---	--------------------------------	--

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Hämatologisches Ansprechen; ³ ÜL - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁵ n. e. – Median nicht erreicht; ⁶ n. s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Ropeginterferon alfa-2b

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung von Hydroxyurea als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei therapienaiven oder bei mit Hydroxyurea vorbehandelten, aber nicht resistenten oder intoleranten Patienten entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [1, 5].

Bei Patienten, die mit Hydroxyurea vorbehandelt, und resistent oder intolerant sind, ist Ruxolitinib die empfohlene Therapie. Eine Alternative ist Busulfan, vor allem bei älteren Patienten.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von PROUD-PV, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von Ropeginterferon alfa-2b versus Hydroxyurea bei Patienten mit Polycythaemia Vera. Die Patienten teilten sich folgendermaßen auf:

keine Vortherapie	67%
Vortherapie	33%

In der Zulassungsstudie wurden die Patienten über 12 Monate behandelt. Darin schloss sich die Studie CONTINUATION-PV zur Langzeitnachbeobachtung über weitere 24 Monate an. In die Auswertung zu Parametern der Überlebenszeit wurden nur die Patienten der Extensionsstudie aufgenommen. Diese umfassen 171 der 257 initial randomisierten Patienten.

Die Daten wurden bisher nur als Abstract, nicht vollständig in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit Polycythemia Vera. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund.

Zum Datenschnitt, d. h. nach einer Nachbeobachtungsdauer von 36 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) erst 3 der 171 (2%) der Patienten verstorben.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.

4. 3. 2. 1. Hämatologisches Ansprechen

Das hämatologische Ansprechen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Endpunkt setzte sich aus 3 Einzelkomponenten zusammen:

- Hämatokrit <45%
- Thrombozyten <400 x10⁹/L
- Leukozyten <10 x10⁹/L

In der Auswertung des Dossiers zeigt sich nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied, im weiteren Verlauf ein Unterschied im Ansprechen zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b. Die Verlaufsbeobachtung zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Remissionsrate. Im Dossier wurde die Auswertung nach 36 Monaten dargestellt, zwischenzeitlich wurden auch die Daten nach 48 Monaten präsentiert. Sie zeigen ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten von Ropeginterferon alfa-2b (60,6% vs 43,4%, p=0,02) [9].

4. 3. 2. 2. Molekulare Remission

Bei den meisten Patienten mit PV ist eine *JAK2V617F*-Mutation nachweisbar. Damit bietet sich dieser molekulare Marker auch als Verlaufsparemeter an. Nach 36 Monaten erreichten unter Ropeginterferon alfa-2b 66% der Patienten eine molekulare Remission, signifikant mehr als unter Hydroxyurea mit 27% [8]. Auch dieser Effekt ist nachhaltig: Nach 48 Monaten betrug der Unterschied 67% vs 25,7%, p<0,0001) [9].

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Für die Messung des Gesundheitszustands wurde die EQ-5D-Skala eingesetzt. Hier zeigten sich in beiden Studienarmen nur geringe Veränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund, die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen waren nicht signifikant.

Als weiteres Messinstrument wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eingesetzt. Auch hier zeigten sich nur geringe, statistisch nicht signifikante Veränderungen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 17,9% der Patienten im Ropeginterferon alfa-2b-Arm und bei 22,4% der Patienten im Hydroxyurea-Arm berichtet. Bei 7,4% der Patienten im Ropeginterferon alfa-2b-Arm und bei 6,6% der Patienten im Hydroxyurea-Arm wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Im Ropeginterferon alfa-2b-Arm traten vor allem mehr endokrine Erkrankungen im CTCAE Grad 3/4 auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Im Wesentlichen werden methodische Defizite des Dossiers diskutiert und für den Bewertungsvorschlag herangezogen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Entscheidendes Therapieziel bei der PV ist die Reduktion thromboembolischer Komplikationen. Gänzlich untherapiert, d.h. ohne medikamentöse Kontrolle der gesteigerten Myeloprolieration, liegt die mediane Lebenserwartung unter zwei Jahren [10]. Die Verfügbarkeit geeigneter Medikamente ist sehr eingeschränkt.

Interferon alpha ist ein wirksames Arzneimittel in der Therapie der Polycythaemia vera [5]. In einer Übersicht aus dem Jahr 2000 wurden bereits die Daten von 279 Patienten präsentiert. Dabei zeigte sich bei 50% der Patienten eine komplette hämatologische Remission, bei 77% eine Rückbildung der Splenektomie, eine Reduktion der Aderlässe bei 82%. Entsprechend wurde Interferon alpha auch in den letzten Jahren bereits regelmäßig in Leitlinien empfohlen [1].

Roginterferon alfa-2b und die Zulassungsstudie füllen eine seit Jahren bestehende Lücke. Die Wirksamkeit von Roginterferon alfa-2b entfaltet sich langsam. Der Unterschied zu Hydroxyurea zeigt sich in der Rate hämatologischer Remission erst nach 2 Jahren, ist dann nachhaltig. Dazu passt auch der nachhaltige Einfluss auf den molekularbiologischen Marker *JAK2V617F*.

Trotz der eindeutigen Ergebnisse bleiben im Dossier eine Reihe von Fragen offen:

- Basis der Zulassung war PROUD-PV. Diese Studie war – auch in der Retrospektive – mit einer Verlaufsbeobachtung von 12 Monaten zu kurz angelegt, um den nachhaltigen Effekt von Roginterferon alfa-2b zu erfassen. Dennoch halten wir eine vollständige Präsentation der Daten der Zulassungsstudie für sinnvoll.
- Neben dem kurzfristigen Effekt auf PV-assoziierte Symptome wie Pruritus ist bei einer chronischen Erkrankung wie der Polycythaemia vera vor allem die nachhaltige Wirksamkeit wichtig. Dazu gehören thrombembolische Ereignisse und die maligne Transformation. Hierfür ist eine noch deutlich längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.
- Die Zurückhaltung in der Akzeptanz von Hydroxyurea seitens der Patienten liegt in der zytotoxischen, genotoxischen und potenziell teratogenen Wirksamkeit dieses Zytostatikums sowie in der schlechten Verträglichkeit als Langzeittherapie [11]. Auch hier sind lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

Ropeginterferon alfa 2b ist eine wichtige Alternative in der Therapie von Patienten mit behandlungsbedürftiger Polycythaemia vera. Es ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass Interferon die einzige Substanz ist, die in der Schwangerschaft zur Zytoreduktion eingesetzt werden kann. Für eine nachhaltige Nutzenbewertung sind vollständige Daten und eine lange Nachbeobachtungszeit erforderlich.

6. Literatur

1. Lengfelder E et al.: Polycythaemia vera, 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@guideline/html/index.html>
2. Gruppo Italiano Studio Polycythemia vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 123: 656-66, 1995. [PMID:7574220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7574220/)
3. Moulard O, Mehta J, Fryzek J et al.: Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 92:289-297, 2014. [DOI:10.1111/ejh.12256](https://doi.org/10.1111/ejh.12256)
4. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 32:1057-1069, 2018. [DOI:10.1038/s41375-018-0077-1](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0077-1)
5. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R: Interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol* 79:103-109, 2000. [PMID:10803930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10803930/)
6. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al.: Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 112:3065-3072, 2008. [DOI:10.1182/blood-2008-03-143537](https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143537)
7. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, et al.: Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood* 126:1762-1769, 2015. [DOI:10.1182/blood-2015-04-637280](https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-637280).

8. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al.: Evidence for Superior Efficacy and Disease Modification after Three Years of Prospective Randomized Controlled Treatment of Polycythemia Vera Patients with Ropeginterferon Alfa-2b Vs. HU/BAT. Blood 132:579, 2018 (Abstract).
9. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P et al.: Thromboembolic Risk Reduction and High Rate of Complete Molecular Response with Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study Blood 134:553, 2019 (Abstract).
10. Chievitz E, Thiede T: Complications and causes of death in polycythaemia vera. Acta Med Scand 172:513-523, 1962. DOI: [10.1111/j.0954-6820.1962.tb07186.x](https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1962.tb07186.x)
11. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F et al.: Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. Blood 119:1363-1369, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-10-387787](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-387787)

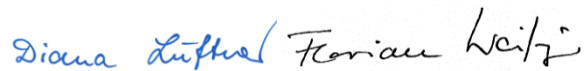
Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Grieshammer (Klinik für Hämatologie/Onkologie, Johannes Wesling Klinikum, Minden), Prof. Dr. Steffen Koschmieder (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV, Aachen) und Prof. Dr. Eva Lengfelder (Universitätsklinikum Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) erarbeitet.



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand