

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

5. August 2015

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

Ruxolitinib

veröffentlicht am 15. Juli 2015

Vorgangsnummer 2015-04-15-D-161

IQWiG Bericht Nr. 314

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Pathophysiologie
 3. 2. Therapieziele
 3. 3. Therapie
 3. 3. 1. Möglichkeit der Erfassung und Beurteilung von Therapieeffekten
 3. 3. 2. Bisherige, zytoreduktive Therapien
 3. 3. 3. Ruxolitinib
4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib (Jakavi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Thrombembolische Komplikationen
 4. 3. 2. 2. Hämatologische Remission
 4. 3. 2. 3. Milzgröße
 4. 3. 2. 4. Aderlasshäufigkeit
 4. 3. 3. Lebensqualität / Patient – Reported – Outcome
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Ruxolitinib bei Patienten mit Polycythaemia Vera (PV) nach Vorbehandlung mit Hydroxyurea ist die zweite Indikation für diesen Kinase-Inhibitor. Ruxolitinib ist seit 2012 zugelassen für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit Primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polycythaemia vera-Myelofibrose (Post-PV-MF) oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose (Post-ET-MF). Die erste Nutzenbewertung hatte im März 2013 zur Festlegung eines geringen Zusatznutzens, die erneute Nutzenbewertung im November 2014 nach Überschreitung der im AMNOG festgelegten Umsatzgrenze zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt. Ruxolitinib hat für die Polycythaemia Vera den Status eines Orphan Drug bei der EMA, wird aber in der deutschen Nutzenbewertung im „regulären“ Verfahren bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht sieht den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Wirksamkeit von Ruxolitinib wurde in RESPONSE, einer multizentrischen Phase III-Studie, getestet. Kontrollarm war bestverfügbare Therapie. Die Studie bestätigt die Durchführbarkeit qualitativ hochwertiger Studien bei Orphan Drugs.
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, festgelegt. Das entspricht nur mit Einschränkungen der Behandlungsrealität. Vor allem bei jüngeren Patienten wird pegyliertes Interferon alpha (IFN α) eingesetzt. IFN α ist in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen, aber eine sinnvolle Zweitlinientherapie. Bei älteren Patienten werden auch Busulfan und 32-Phosphor verwandt.
- Ruxolitinib führte in der Zulassungsstudie zu einer signifikant höheren Rate kompletter hämatologischer Remissionen, zur besseren Kontrolle des Hämatokrits, zur Reduktion der Milzgröße und der Häufigkeit von Aderlässen. Die Lebensqualität wurde signifikant verbessert.
- Der Einfluss von Ruxolitinib auf die Prävention der bei PV-Patienten besonders morbiditätsträchtigen, thrombembolischen Komplikationen konnte wegen einer geringen Anzahl von Ereignissen nicht quantifiziert werden. Auch der Einfluss auf andere Langzeitkomplikationen wie Myelofibrose oder die Entstehung einer akuten Leukämie ist unklar. Nicht veröffentlicht wurden Daten zur progressionsfreien Überlebenszeit und zur Gesamtüberlebenszeit. Der Einfluss von Ruxolitinib auf die Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zum Kontrollarm wird durch eine sehr hohe Zahl von Crossover-Patienten wohl auch langfristig nicht auswertbar sein.
- Ruxolitinib ist gut verträglich. Allerdings treten selten schwerwiegende Nebenwirkungen, vor allem infektiöse Komplikationen, auf. Unerwartete Langzeitnebenwirkungen haben sich bisher nicht gezeigt.

Ruxolitinib ist hoch wirksam in Bezug auf hämatologische Parameter und Parameter der Lebensqualität bei Patienten mit Polycythaemia Vera, die eine Resistenz bzw. Intoleranz gegenüber Hydroxyurea aufweisen. Der Einfluss von Ruxolitinib auf kritische, klinische Komplikationen der Polycythaemia Vera wie thrombembolische Komplikationen, Übergang in Myelofibrose und/oder akute Leukämie, sowie auf den langfristigen Krankheitsverlauf ist unklar. Es fehlt auch an Daten zum Vergleich von Ruxolitinib und dem in Deutschland regelmäßig eingesetzten IFN α .

2. Einleitung

Die Polycythaemia Vera (PV) ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle [1]. Sie gehört zu den Myeloproliferativen Neoplasien (MPN, CMPE – chronische myeloproliferative Erkrankungen). Das klinische Bild wird durch die gesteigerte, von den üblichen

Regulationsmechanismen unabhängige Proliferation der Erythropoese bestimmt. Zumeist findet sich auch eine Steigerung der Megakaryopoese und der Granulopoese. In der Regel besteht eine im Verlauf zunehmende Splenomegalie.

Der Krankheitsverlauf ist durch das deutlich gesteigerte Risiko für potenziell lebensbedrohliche arterielle und venöse thrombembolische Komplikationen gekennzeichnet. Patienten mit einem Hämatokrit zwischen 45-50% haben ein signifikant höheres Komplikationsrisiko als Patienten mit einem Hämatokrit <45% [2].

Bei günstiger Überlebensprognose (mediane Überlebenszeit über 18 Jahre) ist die Therapie in erster Linie auf die Prävention der thrombembolischen Komplikationen ausgerichtet. Über 90% der Patienten benötigt jedoch im längerfristigen Krankheitsverlauf eine zytoreduktive Therapie zur Kontrolle der gesteigerten Myeloproliferation [3].

3. Stand des Wissens

3. 1. Pathophysiologie

Bei etwa 98% der Patienten mit dem klinischen Bild einer PV lassen sich Mutationen im *JAK2*-Gen nachweisen. *JAK2* Mutationen sind nicht spezifisch für die PV und werden auch bei über 50% der Patienten mit Essentieller Thrombozythämie (ET) oder Primärer Myelofibrose (PMF) gefunden [4]. Die JAK-Tyrosinkinasen haben eine wichtige Funktion hinsichtlich der Proliferationsregulation hämatopoetischer Zellen. Dies führt zu einer Aktivierung von Signalmolekülen, die im Zellkern die Proliferation hämatopoetischer Zellen aktivieren (JAK/STAT-Signalweg). Die *JAK2*^{V617F}-Mutation und andere Mutationen der JAK2-Tyrosinkinase (z.B. Mutationen im Exon12 des *JAK2*-Gens) führen zu einer Aktivierung der Kinase ohne Bindung von Zytokinen an den Rezeptor und dadurch zu einer vom normalen Regulationsprozess losgelösten und unkontrollierten Proliferation hämatopoetischer Zellen. Neuere Untersuchungen bei myeloproliferativen Erkrankungen haben gezeigt, dass beim gleichen Patienten zusätzlich zur Mutation im *JAK2*-Gen nicht selten noch weitere Genmutationen vorliegen, die den klinischen Verlauf beeinflussen können [5].

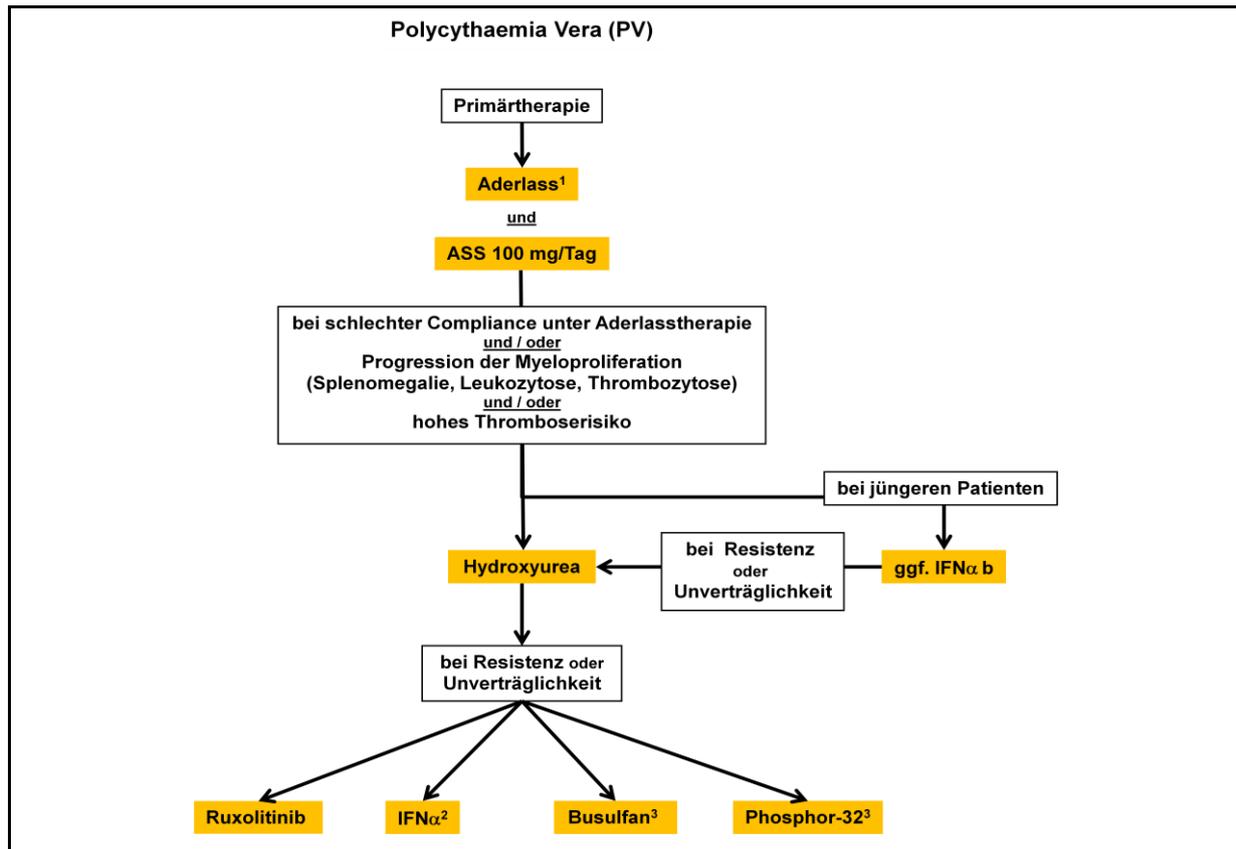
3. 2. Therapieziele

Bei günstiger Überlebensprognose der Polcythaemia vera und einem Altersmedian von etwa 60 Jahren bei Diagnosestellung ist das primäre Therapieziel derzeit nicht die Heilung der Erkrankung, sondern die Prävention und Reduktion arterieller und venöser Thromboembolien. Neben höherem Lebensalter und bereits stattgehabten Thromboembolien stellen die unzureichende Kontrolle des Hämatokrit und der peripheren Leukozytenzahl Risikofaktoren für das Auftreten von Thromboembolien dar. Da eine möglichst gleichmäßige Absenkung des Hämatokrit mit einer niedrigeren Rate an thrombembolischen Komplikationen verbunden war, ist eine möglichst optimale Einstellung des Hämatokrit auf einen Zielwert unter 45% und eine Absenkung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl möglichst in den Normalbereich anzustreben [1, 2].

Ein weiteres wichtiges Therapieziel ist die Kontrolle von Krankheitssymptomen und die Verbesserung der oft erheblich eingeschränkten Lebensqualität. Langfristige Ziele sind die Vermeidung bzw. Verzögerung der Spätkomplikationen des Überganges in eine Myelofibrose und/oder akute Leukämie.

Sie ist selten indiziert. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

Abbildung 1: Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen



¹ Aderlass zur Hämatokriteinstellung < 45% ² Alternativen: IFN bei jüngeren Patienten (< 40 J.), ³ Busulfan oder P³² bei älteren Patienten (> 75 J.)

3. 3. Therapie

3. 3. 1. Möglichkeit der Erfassung und Beurteilung von Therapieeffekten

Die bisherigen Therapieempfehlungen zur Primärbehandlung der PV beruhen im wesentlichen auf Analysen von großen retrospektiven Studien, kleineren prospektiven Phase II-Studien und nur begrenzt auf randomisierten Phase III-Studien. Oft werden in prospektiven Studien frühe Endpunkte zur Therapiebewertung angestrebt (Kontrolle von peripheren Blutwerten und Milzgröße) sowie die Erfassung der Toxizität der Therapie.

Bei den meisten Patienten müssen im Verlauf von Jahren wegen Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber der jeweiligen Therapie oder schwer kontrollierbarem Krankheitsprogress verschiedene Medikamente oder Therapieverfahren sequenziell eingesetzt werden. Dadurch ist der Vergleich einer neuen Therapieform mit einer einheitlich behandelten Vergleichsgruppe praktisch kaum realisierbar.

3. 3. 2. Bisherige, zytoreduktive Therapien

Hydroxyurea stellt die Standardtherapie der PV dar [1]. Nach neueren Analysen (n=261) können mit Hydroxyurea hämatologische Ansprechraten von etwa 90% erzielt werden. Eine komplette Remission erreicht jedoch nur etwa ein Viertel der Patienten. Die Rate von primärer Resistenz oder Intolereanz liegt bei 25%. Etwa 40% der Patienten zeigten einen Wirkungsverlust von Hydroxyurea im Therapieverlauf bei einer medianen Therapiedauer von 4,4 Jahren. Patienten mit Resistenz gegen Hydroxyurea hatten eine kürzere Überlebenszeit und ein höheres Risiko, eine Leukämie zu entwickeln [6, 7]. Aufgrund von Beobachtungen an selektierten Patienten wird seit Jahren ein leukämogenes

Potenzial von Hydroxyurea bei der PV diskutiert. Dieses konnte in kontrollierten Studien weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. Diese Konstellation führt jedoch zum zurückhaltenden Einsatz von Hydroxyurea bei jüngeren Patienten. Über lange Zeit eingesetzt ist Hydroxyurea mit einer beträchtlichen Hauttoxizität und einer erhöhten Rate an Hautmalignomen verbunden.

Interferon alpha (herkömmliche oder pegylierte Form) ist bei der Polycythaemia vera hochwirksam. Es ist nicht teratogen und nicht leukämogen. Obwohl es für die Behandlung der PV in Europa nicht zugelassen ist, wird es häufig bereits in der Primärtherapie eingesetzt, insbesondere bei jüngeren Patienten. Die Ansprechrate auf IFN liegt bei 80% (einschließlich etwa 17-18% kompletter molekularer Remissionen), die Rate an Aderlassfreiheit bei 60%. Allerdings führt das Nebenwirkungsprofil (grippale Symptome, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Myalgien, Arthralgien, Depression u.a.) bei 20% bis 30% der Patienten zum Therapieabbruch [8, 9].

Weitere bei der PV gut wirksame Substanzen sind Busulfan und 32-Phosphor. Beide Therapien sind mit dem Auftreten von sekundären Leukämien assoziiert und deshalb nur für Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter geeignet.

3.3.3. Ruxolitinib

Die Wirksamkeit von Ruxolitinib bei PV-Patienten wurde in RESPONSE, einer internationalen, multizentrischen Phase III-Studie, getestet [10]. Aufgenommen in die Studie wurden erwachsene, Aderlass-pflichtige Patienten mit Splenomegalie, die auf Hydroxyurea resistent waren (46% der Patienten) oder intolerable Nebenwirkungen hatten (54% der Patienten). Als bestverfügbare Therapie im Kontrollarm konnten Hydroxyurea, Interferon, Anagrelid, Pipobroman, Immunmodulatoren oder keine medikamentöse Therapie eingesetzt werden. 32-Phosphor, Busulfan oder Chlorambucil waren nicht zugelassen.

Tabelle 1: Randomisierte Studien zu Ruxolitinib bei Polycythaemia Vera

Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Hämatokrit- kontrolle <u>und</u> Reduktion der Milzgröße ²	Symptome ³	CHR ⁴
RESPONSE [10]	Zweitlinie	bestverfügbare Therapie	Ruxolitinib	222	0,9 vs 20,9 ⁵ p < 0,001	5 vs 49	8,9 vs 23,6 p = 0,003

¹ N – Anzahl Patienten; ² Rate der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 35\%$, ³ Rate der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik im MPN-SAF Score um mindestens 50%; ⁴ CHR – komplette hämatologische Remission; ⁵ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode;**

Unter Ruxolitinib kam es bei einer signifikant höheren Rate von Patienten zur Kontrolle des Hämatokrits, zur Reduktion der Milzgröße um mindestens 35%, zur Verbesserung der klinischen Symptome und zu kompletten hämatologischen Remissionen. Die Rate an thrombembolischen Komplikationen war im Ruxolitinib-Arm zwar niedriger, ist aber bei der insgesamt geringen Anzahl von Ereignissen bei kurzer Beobachtungszeit nicht statistisch auswertbar. Daten zum Einfluss auf die Überlebenszeit liegen bisher nicht vor und waren auch nicht Gegenstand der Studie.

4. Dossier und Bewertung von Ruxolitinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bei Arzneimitteltherapien und gegebenenfalls mit Dosisreduktion von oder Retherapie mit Hydroxyurea als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nach den gesetzlichen Vorgaben korrekt, entspricht aber nur großen Einschränkungen der Behandlungsrealität in Deutschland.

Interferon alpha wird vor allem bei jüngeren Patienten verabreicht und rückt aufgrund seiner guten Wirksamkeit zunehmend in den Vordergrund. Die Wirksamkeit wurde in der PROUD PV-Studie als Erstlinientherapie gegenüber Hydroxyurea getestet. Die Rekrutierung der über 200 Patienten ist abgeschlossen, erste Ergebnisse werden Ende 2015 erwartet. Interferon ist in Europa weder in der natürlichen noch in der pegylierten Form zur Therapie der Polycythaemia zugelassen. Weitere, in Deutschland eingesetzte Medikamente sind Busulfan und 32-Phosphor, während das in der Zulassungsstudie erlaubte Alkylanz Pipobroman oder die Immunmodulatoren Lenalidomid bzw. Thalidomid in Deutschland keine nennenswerte Rolle bei der Therapie von PV-Patienten spielen.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der RESPONSE-Studie, siehe Kapitel 3. Endpunkte der Studie waren hämatologische Parameter und Krankheitssymptome. Die Studie ist in einem Peer-Review-Journal publiziert.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit PV. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei der langen Überlebenszeit von PV-Patienten unter den bisherigen Therapieformen ist diese Festlegung aus Gründen der Durchführbarkeit nachvollziehbar. Die Erfahrungen mit den beiden randomisierten Studien zu Ruxolitinib bei Patienten mit Primärer Myelofibrose, Post-PV-MF und Post-ET-MF zeigen, dass Ruxolitinib bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit haben kann.

In der RESPONSE-Studie wird die Auswertung der Überlebenszeit allerdings vermutlich auch langfristig nicht aussagekräftig sein: innerhalb der Vorgabe des Studienprotokolls wechselten 85,7% der Patienten nach Woche 32 vom Kontroll- in den Ruxolitinib-Arm (Crossover).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1 Thrombembolische Komplikationen

Kritisch bei PV-Patienten sind thrombembolische Komplikationen. Sie sind wesentliche Ursache der kurz- und langfristigen Morbidität. Das zeigt sich auch im Patientenkollektiv der RESPONSE-Studie, in der 33% der Patienten bereits thrombembolische Ereignisse in der Anamnese aufwiesen.

Innerhalb der Beobachtungszeit von 32 Wochen traten wenige thrombembolische Komplikationen auf, ein Ereignis (0,9%) im Ruxolitinib-Arm versus 6 Ereignisse (5,4%) im Kontrollarm. Nach Woche 32 wurde ein weiteres thromboembolisches Ereignis im Ruxolitinib-Arm dokumentiert.

4. 3. 2. 2. Hämatologische Remission

Die Kontrolle des Hämatokrits war, zusammen mit der Reduktion der Milzgröße, Bestandteil des primären Studienendpunktes. Eine Kontrolle des Hämatokrits mit einer Zielgröße <45% wurde in 60% der Patienten im Ruxolitinib-Arm vs. 19,6% der Patienten im Kontrollarm erreicht. Die Rate kompletter hämatologischer Remissionen lag bei 23,6% vs 8,9%.

4. 3. 2. 3. Milzgröße

Die Reduktion des Milzvolumens war das zweite Element des zusammengesetzten, primären Endpunktes der Zulassungsstudie. Als Kriterium des Ansprechens war eine Reduktion der Milzgröße um $\geq 35\%$ (entsprechend einer 50%igen Reduktion der Milzlänge) festgelegt worden. Dieses Kriterium ist sinnvoll, da die Milzgröße ein gutes Maß für Aktivität und Progress der PV ist, und belastende Beschwerden verursachen kann. In der RESPONSE-Studie wurde dieses Ziel der Größenreduktion der Milz bei **38,2%** der Patienten im Ruxolitinib-Arm vs **0,9%** der Patienten im Kontrollarm erreicht.

4. 3. 2. 4. Aderlasshäufigkeit

Die Anzahl der Patienten, bei denen zwischen Woche 8 und 32 ein Aderlass erforderlich war, lag in der Ruxolitinib-Gruppe bei **19,8%** vs **62,4%** im Kontrollarm ($p < 0,0001$). In der Kontrollgruppe benötigten **20,2%** der Patienten mindestens 3 Aderlässe, während dieser Anteil unter Ruxolitinib nur bei **2,8%** der Patienten lag.

4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden das Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Tagebuch (MPN-SAF), der EORTC QLQ30 Fragebogen, die Pruritus Symptom Impact Skala und die Patient Global Impression of Change verwendet.

MPN-SAF ist inhaltlich der am besten für PV-Patienten geeignete Fragebogen. Allerdings ist er bisher nicht unabhängig validiert und wurde nur bei etwa 70% der Patienten erhoben. Diese Rate wäre an sich durchaus akzeptabel, liegt aber deutlich unter der Rate von 89% der Patienten, die den EORTC QLQ30 Fragebogen ausgefüllt haben.

Im MPN-SAF kam es bei **48,6%** der Patienten im Ruxolitinib-Arm vs **4,9%** der Patienten im Kontrollarm zu einer Verbesserung des Summenscores. Im EORTC-QLQ-C30 Fragebogen zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen zugunsten des Ruxolitinib-Arms bei Fatigue, Schmerzen Dyspnoe, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Ruxolitinib im Grad 3/4 traten nur selten auf, in keiner Kategorie bei mehr als 5% der Patienten. Spezifisch unter Ruxolitinib im Grad 3 auftretende, symptomatische Nebenwirkungen waren Muskelkrämpfe (0,9%), Luftnot (2,7%), abdominelle Schmerzen (0,9%) und Asthenie (1,8%). Hämatologische Nebenwirkungen traten in beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf. Erhöht ist die Rate von Infektionen im Ruxolitinib-Arm, vor allem durch Herpes zoster. Eine seltene, schwere Komplikation von Ruxolitinib ist die erhöhte Rate von Septikämien.

5. Bericht des IQWiG

Obwohl Ruxolitinib für die Zulassung einen Orphan-Drug-Status hat, wurde das IQWiG mit der Erstellung des Berichtes beauftragt. Hintergrund ist die Überschreitung der Jahresumsatzgrenze von €50 Millionen in einer anderen Indikation.

Das IQWiG hat den Bericht im Rahmen seiner für „reguläre“ Verfahren entwickelten Methodik erstellt. Der Anteil von 25% der Patienten im Kontrollarm, die mit Medikamenten außerhalb deutscher Zulassungsbestimmungen behandelt wurden, wird im IQWiG Bericht als „groß“ betrachtet. Daraus wird *a priori* abgeleitet, dass „grundsätzlich nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen,

mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar abgeleitet werden“ können. Das ist dann auch der abschließende Vorschlag des Berichtes.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Ruxolitinib ist ein hoch wirksames Medikament bei Patienten mit Polycythaemia Vera. Es führte in der Zulassungsstudie zu einer signifikant höheren Rate kompletter hämatologischer Remissionen, Kontrolle des Hämatokrits, Reduktion der Milzgröße, Verminderung der Notwendigkeit von Aderlässen sowie zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.

Die Verfügbarkeit von Ruxolitinib als einer weiteren zytoreduktiven Therapiemöglichkeit für prognostisch ungünstig einzustufende Fälle mit PV, die auf Hydroxyurea resistent oder intolerant sind, stellt aus klinischer und ärztlicher Sicht einen deutlichen Zusatznutzen dar, da Ruxolitinib die gesteigerte Myeloproliferation in hohem Maß kontrolliert und nebenwirkungsarm ist. Das Vorliegen eines Zusatznutzens von Ruxolitinib wird auch dadurch gestützt, dass der Einsatz bisher vorhandener Substanzen mit einer hohen Rate an Therapieabbrüchen assoziiert ist.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ruxolitinib in dieser Indikation ist angesichts der insgesamt kurzen Nachbewertungszeit bei einem jahrzehntelangen Krankheitsverlauf schwierig. Wir erwarten, dass eine adäquate Reduktion von Hämatokrit und Leukozytenzahl langfristig zur Reduktion des Thromboserisikos und zur Vermeidung potenziell bedrohlicher Gefäßkomplikationen (z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, Thrombose der großen Bauchgefäße etc.) führt.

7. Literatur

1. Lengfelder E, Bärlocher GM, Gisslinger H, Petrides PE, Grieshammer M: Polycythaemia Vera. Onkopedia DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2015. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/polycythaemia-vera-pv/@@view/html/index.html>
2. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al.: Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 368:22-32, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208500](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208500)
3. Najean Y, Dresch C, Rain JD: The very-long-term course of polycythemia: a complement to the previously published data of the polycythemia vera study group. Br J Haematol 86:233-235,1993. PMID: [8011542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8011542/)
4. Jones A, Kreil S, Zoi K et al.: Widespread occurrence of the JAK2V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 106:2162-2168, 2005. PMID: [15920007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15920007/)
5. Lundberg P, Karow A, Nienhold R et al.: Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood 123:2220-2228, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-11-537167](https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-537167)
6. 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)
7. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G et al.: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol 148:961-963, 2010. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x)
8. Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R: Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. Ann Hematol 79: 103-109, 2000. PMID: [10803939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10803939/)

9. 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)
10. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Grieshammer M et al.: Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 372: 462-435, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1409002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409002)

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. Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere II, Abteilung Hämatologie / Onkologie, Jena), Prof. Dr. Steffen Koschmieder (Universitätsklinikum Aachen, Med. Klinik IV (Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Aachen), Prof. Dr. Philip Le Coutre (Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Berlin) und Prof. Dr. Eva Lengfelder (Universitätsklinikum Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
 Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
 Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
 Mitglied im Vorstand - Sekretär