

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.