

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Siltuximab

Vom 4. Dezember 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. November 2014 (BAnz AT 09.02.2015 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Siltuximab wie folgt ergänzt:**

Siltuximab

Beschluss vom: 4. Dezember 2014

In Kraft getreten am: 4. Dezember 2014

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Siltuximab (Sylvant[®]) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (Multicentric Castleman's Disease, MCD), die HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-negativ und HHV-8 (humanes Herpesvirus-8)-negativ sind.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Siltuximab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

| Endpunkt ² | Interventions- gruppe (Siltuximab + BSC) N = 53 ³ | Kontroll- gruppe (Placebo + BSC) N = 26 ³ | Intervention vs. Kontrolle | |
|--|---|---|---|----------------------|
| | | | Effektschätzer oder AD ⁴ [95 % KI] | p-Wert |
| Mortalität | | | | |
| Gesamtüberleben | | | | |
| Anteil Patienten ⁵ | n (%) | n (%) | k. A. | k. A. |
| | 2 (3,8) | 4 (15,4) | | |
| Morbidität | | | | |
| Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen ⁶ (CR ⁷ und PR ⁸) | | | | |
| | n (%) | n (%) | AD oder RR [95 % KI] | p-Wert |
| CR ⁷ + PR ⁸ | 18 (34,0) | 0 | AD: 34,0 % [11,1; 54,8] ⁹ | 0,0012 ¹⁰ |
| CR ^{7,11} | 1 (1,9) | 0 | RR: 1,50 [0,06; 35,61] | 0,8000 |
| PR ^{8,11} | 17 (32,1) | 0 | RR: 17,50 [1,09; 280,09] | 0,0400 |
| Dauer des Ansprechens (Tage) | Median (min; max) | Median (min; max) | k. A. | k. A. |
| | 383,0 (232; 676) | nicht auswertbar | | |
| Ansprechen des Tumors (CR ¹² und PR ¹³) | | | | |
| | n (%) | n (%) | AD oder RR [95 % KI] | p-Wert |
| CR ¹² + PR ¹³ | 20 (37,7) | 1 (3,8) | AD: 33,9 % [11,1; 54,8] ⁹ | 0,0022 ¹⁰ |
| CR ^{12,11} | 2 (3,8) | 0 | RR: 2,50 [0,12; 50,26] | 0,5500 |

¹ Daten aus der Studie MCD2001 aus der Nutzenbewertung des G-BA.

² Die mediane Behandlungsdauer lag im Placebo-Arm bei 152 Tagen und im Siltuximab-Arm bei 375 Tagen.

³ Intention-To-Treat-Population.

⁴ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

⁵ Zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs lag die mediane Dauer des Follow-up bei 422 Tagen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde weder in der Placebo-Gruppe noch in der Siltuximab-Gruppe erreicht.

⁶ Primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt, der sich aus den beiden Endpunkten „Ansprechen des Tumors“ und „dauerhaftes Abklingen der Symptome“ zusammensetzt.

⁷ Definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung sowie dem Rückgang aller Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen und zu Beginn der Studie vorhanden waren für mindestens 18 Wochen.

⁸ Definiert als mindestens 50 %-iger Rückgang der gesamten Tumormasse. Die Symptome mussten sich ebenfalls verbessern oder zumindest stabil bleiben. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben.

⁹ Exaktes 95 % KI.

¹⁰ Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test.

¹¹ Post-hoc Analyse.

¹² Definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung.

¹³ Definiert als der mindestens 50 %-ige Rückgang der Tumormasse.

| Endpunkt ² | Interventions- gruppe (Siltuximab + BSC) N = 53 ³ | | Kontroll- gruppe (Placebo + BSC) N = 26 ³ | | Intervention vs. Kontrolle | |
|--|---|----------|---|----------|---|----------------------|
| | | | | | Effektschätzer oder AD ⁴ [95 % KI] | p-Wert |
| PR ^{13,11} | 18 (34,0) | | 1 (3,8) | | RR: 8,83 [1,25; 62,58] | 0,0300 |
| Dauer des Ansprechens (Tage) | Median (min; max) | | Median (min; max) | | k. A. | k. A. |
| | 365,0 (55; 674) | | 70,0 (70; 70) | | | |
| Dauerhaftes Abklingen von Symptomen (CR ¹⁴ und PR ¹⁵) | | | | | | |
| | n (%) | | n (%) | | AD oder RR [95 % KI] | p-Wert |
| CR ¹⁴ + PR ¹⁵ | 30 (56,6) | | 5 (19,2) | | AD: 37,4 % [14,9; 58,2] ⁹ | 0,0018 ¹⁰ |
| CR ¹⁴ | 13 (24,5) | | 0 | | AD: 24,5 % [1,4; 46,2] ⁹ | 0,0037 ¹⁰ |
| PR ^{15,11} | 17 (32,1) | | 5 (19,2) | | RR: 1,67 [0,69; 4,02] | 0,2500 |
| Dauer des Ab- klingens (Tage) ¹¹ | Median (min; max) | | Median (min; max) | | MW Differenz: [95 % KI] | p-Wert |
| | 397,0 (149; 865) | | 324,0 (126; 395) | | 139,10 [27,10; 251,10] | 0,0100 |
| Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung | | | | | | |
| Anteil Patienten ¹¹ | N ¹⁶ | n (%) | N ¹⁶ | n (%) | AD oder RR [95 % KI] | p-Wert |
| | 13 | 4 (30,8) | 9 | 1 (11,1) | AD: 19,7 % [-23,6; 56,7] ⁹ RR: 2,77 [0,37; 20,87] | k. A. 0,3200 |

¹⁴ Definiert als 100 %-ige Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Studienbeginn, die mindestens 18 Wochen vor Eintreten eines Therapieversagens anhielt.

¹⁵ Definiert als ein ≥ 50 %iger aber < 100 %-iger Rückgang der MCD-Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Studienbeginn, der mindestens 18 Wochen vor Eintreten eines Therapieversagens anhielt.

¹⁶ Patienten mit Kortikosteroid zu Baseline.

| Endpunkt ² | Interventionsgruppe (Siltuximab + BSC) N = 53 ³ | | Kontrollgruppe (Placebo + BSC) N = 26 ³ | | Intervention vs. Kontrolle | |
|--|--|---------------------|--|----------------------|---|----------------------|
| | | | | | Effektschätzer oder AD ⁴ [95 % KI] | p-Wert |
| Versagen der Behandlung ¹⁷ | | | | | | |
| Anteil Patienten | n (%) | | n (%) | | AD [95 % KI] | p-Wert |
| | 20 (37,7) | | 16 (61,5) | | -23,8 % [-46,2; 0,3] ⁹ | 0,0572 ¹⁰ |
| Zeit bis zum Versagen (Tage) | Median (min; max) | | Median (min; max) | | HR [95 % KI] | p-Wert |
| | n. e. | | 134 (85; n. e.) | | 0,418 ¹⁸ [0,214; 0,815] | 0,0084 ¹⁹ |
| Verbesserung der Symptome (MCD-SS) ²⁰ : Verbesserung um ≥ 1 Punkt | | | | | | |
| Anteil Patienten | N | n (%) | N | n (%) | k. A. | k. A. |
| | 53 | 32 (62,7) | 26 | 13 (50,0) | | |
| Zeit bis zur Verbesserung | N | Median [95 % KI] | N | Median [95 % KI] | HR [95 % KI] | p-Wert |
| | 51 | 85,0 [22; 379] | 26 | 262,0 [40; n. e.] | 1,373 ¹⁸ [0,717; 2,628] | 0,3372 ¹⁹ |
| Verbesserung der Fatigue (FACIT-F-Fragebogen): Verbesserung um ≥ 3 Punkte | | | | | | |
| Anteil Patienten | N | n (%) | N | n (%) | k. A. | k. A. |
| | 53 | 41 (78,8) | 26 | 21 (80,8) | | |
| Zeit bis zur Verbesserung | N | Median [95 % KI] | N | Median [95 % KI] | HR [95 % KI] | p-Wert |
| | 50 | 15 [8; 23] | 26 | 22 [8; 64] | 1,047 ¹⁸ [0,618; 1,775] | 0,8627 ¹⁹ |
| Lebensqualität | | | | | | |
| Verbesserung der Lebensqualität (SF-36 Fragebogen) | | | | | | |
| Physical Component Score (PCS): Verbesserung um ≥ 5 Punkte | | | | | | |
| Anteil Patienten | N | n (%) | N | n (%) | k. A. | k. A. |
| | 53 | 24 (48,0) | 26 | 8 (30,8) | | |
| Zeit bis zur Verbesserung | N | Median [95 % KI] | N | Median [95 % KI] | HR [95 % KI] | p-Wert |
| | | | | | | |

¹⁷ Definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse: anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 für mindestens 3 Wochen, Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3, nachhaltige Verschlechterung (≥ 3 Wochen) des ECOG-Leistungsstatus um mehr als einen Punkt, radiologischer Progress oder Start einer weiteren Therapie zur Behandlung der MCD.

¹⁸ HR und 95 % KI aus Cox Regression adjustiert für Stratifizierungsfaktor.

¹⁹ p-Wert aus Logrank-Test adjustiert für Stratifizierungsfaktor.

²⁰ Der MCD-SS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome.

| Endpunkt ² | Interventions- gruppe (Siltuximab + BSC) N = 53 ³ | | Kontroll- gruppe (Placebo + BSC) N = 26 ³ | | Intervention vs. Kontrolle | |
|--|---|---------------------|---|-----------------------|---|----------------------|
| | | | | | Effektschätzer oder AD ⁴ [95 % KI] | p-Wert |
| | 50 | 420 [106; n. e.] | 26 | n. e. [169; n. e.] | 1,42 ¹⁸ [0,631; 3,203] | 0,3941 ¹⁹ |
| Mental Component Score (MCS): Verbesserung um ≥ 5 Punkte | | | | | | |
| Anteil Patienten | N | n (%) | N | n (%) | k. A. | k. A. |
| | 53 | 34 (68,0) | 26 | 9 (34,6) | | |
| Zeit bis zur Verbesserung | N | Median [95 % KI] | N | Median [95 % KI] | HR [95 % KI] | p-Wert |
| | 50 | 104 [43; 171] | 26 | 302 [231; n. e.] | 2,41 ¹⁸ [1,142; 5,091] | 0,0173 ¹⁹ |
| Nebenwirkungen²¹ | | | | | | |
| | | n (%) | | n (%) | RR [95 % KI] | p-Wert |
| UE | | 53 (100,0) | | 25 (96,2) | 1,05 [0,95; 1,15] | 0,3200 |
| UE CTCAE Grad ≥ 3 | | 25 (47,2) | | 14 (53,8) | 0,88 [0,56; 1,38] | 0,5700 |
| SUE | | 12 (22,6) | | 5 (19,2) | 1,18 [0,46; 2,99] | 0,7300 |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | | 12 (22,6) | | 10 (38,5) | 0,59 [0,29; 1,18] | 0,1400 |
| UE von besonderem Interesse | | | | | | |
| Infusionsbedingtes UE ²² | | 4 (7,5) | | 0 ²³ | 3,92 [0,22; 71,49] | 0,356 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | 35 (66,0) | | 9 (34,6) | 1,91 [1,09; 3,35] | 0,024 |
| Neutropenie | | 7 (13,2) | | 2 (7,7) | 1,72 [0,38; 7,69] | 0,480 |
| Thrombozytopenie | | 8 (15,1) | | 1 (3,8) | 3,92 [0,52; 29,74] | 0,186 |
| Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CR = vollständiges Ansprechen; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-to-Treat; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MCD = Multizentrische Castleman-Krankheit; MW = Mittelwert; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. e. = nicht erreicht; PR = partielles Ansprechen; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; vs. = versus | | | | | | |

²¹ Nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer. Die mediane Behandlungsdauer lag im Placebo-Arm bei 152 Tagen und im Siltuximab-Arm bei 375 Tagen.

²² Der Studienmedikation zugeordnet.

²³ Als Ersetzungsmethode wurde der Wert 0,5 eingesetzt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 130 – 1 460 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Siltuximab (Sylvant[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003708/WC500169010.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Siltuximab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Bei Auftreten einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, anaphylaktischen oder schweren allergischen Reaktionen oder einem Zytokin-Freisetzungssyndrom soll die Behandlung mit Siltuximab abgebrochen werden.

Die Gabe von Siltuximab sollte durch entsprechend geschulte Ärzte erfolgen, die medizinische Notfälle behandeln können. Dabei sind die aktuellen Vorschriften für Notfallbehandlungen einzuhalten.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Siltuximab | zyklisch alle 3 Wochen | 17 Zyklen ²⁴ | 1 | 17 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis pro Patient pro Behandlungstag ²⁵ | Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag | Behandlungstage pro Patient pro Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke ²⁶ |
|--------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------------|--|
| Siltuximab | 11 mg/kg Körpergewicht | 831,6 mg | 1 x 100 mg 2 x 400 mg | 17 | 17 (100 mg) 34 (400 mg) |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|-------------------------------|--|
| Siltuximab 100 mg | 882,09 € | 832,06€ [1,80 € ²⁷ ; 48,23 € ²⁸] |
| Siltuximab 400 mg | 3 496,09 € | 3 297,90 € [1,80 € ²⁷ ; 196,39 € ²⁸] |

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--------------------------|----------------------------------|
| Siltuximab | 126 273,62 € |

²⁴ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

²⁵ Mittleres Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2009: 75,6 kg.

²⁶ Durchstechflasche.

²⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

²⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung²⁹

| Bezeichnung der Therapie | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Siltuximab | 81 € | 1 | 17 | 1 377 € |

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Dezember 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

²⁹ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 4. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 14. August 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.