

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA erst nach Erreichen der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze bestimmt und die Fragestellung, ob ein Orphan Drug einen Zusatznutzen gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, wird erst zu diesem Zeitpunkt bewertet. Die dann durchgeführte Nutzenbewertung eines Orphan Drug gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auch zu dem Ergebnis kommen, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachgewiesen ist.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die

Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Siltuximab ist der 15. Juni 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. Juni 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Siltuximab zur Behandlung der multizentrischen Castleman-Krankheit (Multicentric Castleman's Disease, MCD) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-06) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Siltuximab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Siltuximab liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie MCD2001 und der die Zulassung unterstützenden

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Extensionsstudie MCD2002 vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Siltuximab wird die Studie MCD2001 zugrunde gelegt.

Es handelt sich bei der Studie MCD2001 um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studie der Phase II, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Siltuximab + Best-Supportive-Care (BSC) versus Placebo + BSC bei Patienten mit MCD getestet wurden. Die Patienten wurden den Behandlungsarmen Siltuximab und Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet. Insgesamt wurden 79 Patienten randomisiert, 53 davon in der Interventionsgruppe und 26 in der Kontrollgruppe.

Die Studie bestand aus einer verblindeten ersten Behandlungsphase (beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation), einer unverblindeten zweiten Behandlungsphase, einer Abschlussuntersuchung und dem Follow-up-Zeitraum. Die Abschlussuntersuchung wurde 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation durchgeführt. Die mediane Behandlungsdauer lag im Placebo-Arm bei 152 Tagen und im Siltuximab-Arm bei 375 Tagen.

Die Intervention wurde bis zum Versagen der Behandlung, dem Abbruch der Therapie, dem Austritt aus der Studie oder bis 48 Wochen nachdem der letzte Patient die Studienintervention begonnen hatte, durchgeführt.

Patienten mit Therapieversagen wurden entblindet. Bei Patienten im Siltuximab-Arm wurde die Therapie beendet und die Abschlussuntersuchung durchgeführt. Die Patienten des Placebo-Arms, die die Kriterien für das Versagen der Behandlung erfüllten, konnten nach der Entblindung in den Siltuximab-Arm wechseln. Die Daten dieser Patienten (13 von 26 Placebo-Patienten) sind nicht in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte eingegangen, da sie ab dem Zeitpunkt der Entblindung zensiert wurden.

Patienten, die zum klinischen Cut-Off für die primäre Analyse unter Siltuximab keinen Progress erlebt hatten, konnten die Siltuximab-Therapie im Zuge der unkontrollierten Extensionsstudie MCD2002 zur Langzeitbeobachtung fortsetzen.

Für die noch laufende Studie MCD2002 liegt eine Interimsanalyse der Daten von 19 Patienten vor. Die Ergebnisse dieser Extensionsstudie wurden nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Siltuximab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit, die HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-negativ und HHV (humanes Herpesvirus)-8-negativ sind, liegt für Siltuximab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Siltuximab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation die Unsicherheit hinsichtlich der Bewertung der Verminderung der Symptomlast unter Siltuximab sowie hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der in dieser Indikation potentiell vom Ausmaß besonders relevanten Doppelerfassung von Ereignissen sowohl bei den Morbiditäts- als auch bei den Sicherheitsendpunkten.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

In der Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben.

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. Im Siltuximab-Arm traten zwei Todesfälle (3,8 %) auf versus vier (15,4 %) im Kontrollarm. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Morbidität

Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (komplettes Ansprechen (CR) und partielles Ansprechen (PR))

Bei dem primären Endpunkt „dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR))“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den beiden Endpunkten „Ansprechen des Tumors“ und „dauerhaftes Abklingen der Symptome“ zusammensetzt.

Zum Erreichen des Endpunkts mussten die Patienten kombiniert einen mindestens 50 %igen Rückgang der Tumormasse aufweisen und ein Abklingen oder zumindest eine Stabilisation der Symptome zeigen. Dauerhaft wurde definiert als ein mindestens 18-wöchiges Anhalten dieses Zustands.

Ein dauerhaftes komplettes Ansprechen (CR) von Tumor und Symptomen war 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. Ein dauerhaftes partielles Ansprechen (PR) von Tumor und Symptomen war definiert als der mindestens 50 %ige Rückgang der gesamten Tumormasse ohne Hinweise auf Therapieversagen bei der Symptomatik.

Das Ansprechen des Tumors wurde anhand der modifizierten Cheson-Kriterien beurteilt². Diese umfassen Anforderungen an bildgebende Verfahren und Knochenmarksuntersuchungen sowie die Definitionen des kompletten und partiellen Ansprechens, der stabilen Erkrankung und der Progression. Die Cheson-Kriterien für die Bewertung des Tumoransprechens wurden ursprünglich für maligne Lymphome entwickelt und wurden im Rahmen dieser Studie auf MCD übertragen bzw. angepasst.

Das Abklingen der Symptome wurde mittels des MCD-Gesamtsymptomatikwertes beurteilt. Hierfür wurde der aktuelle Status aller Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD stehen, mittels medizinischer Terminologie beschrieben und anhand der CTCAE-Kriterien durch den Arzt zu Beginn eines jeden Zyklus bewertet. Symptome aus folgenden Bereichen wurden hierbei berücksichtigt: allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD, Autoimmunphänomene, Wassereinlagerung, neuropathische Symptome und Hauterkrankungen. Zur Validität des Endpunktes liegen keine aussagekräftigen Unterlagen vor. Die Symptome und Zeichen der MCD, die in den MCD-Gesamtsymptomatikwert eingehen, wurden prospektiv bestimmt. Die Rationale für die Auswahl der Symptome des Gesamtsymptomatikwertes ist unklar.

² Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007; 25(5): 579-586.

18 Patienten (34,0 %) im Siltuximab-Arm erreichten den primären Endpunkt eines mindestens 18 Wochen anhaltenden Ansprechens von Tumor und Symptomen. Im Placebo-Arm erreichte kein Patient diesen Endpunkt. Der Unterschied war statistisch signifikant in der a priori geplanten statistischen Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test (absolute Differenz: 34,0 %; 95 % KI: [11,1; 54,8]; $p = 0,0012$).

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt sind hauptsächlich auf das partielle Ansprechen zurückzuführen. Von den 18 Patienten im Siltuximab-Arm erreichte ein Patient ein vollständiges (CR) und 17 Patienten erreichten ein partielles Ansprechen (PR) von Tumor und Symptomen (Relatives Risiko (RR): 17,50; 95 % KI: [1,09; 280,09]; $p = 0,0400$). Das komplette Ansprechen von Tumor und Symptomen ist patientenrelevant. Es besteht allerdings Unsicherheit hinsichtlich der Patientenrelevanz des partiellen Ansprechens, da die Operationalisierung des kombinierten Endpunktes lediglich eine Nichtverschlechterung der Symptomatik bei gleichzeitiger mindestens 50 %iger Tumorreduktion voraussetzt. Die im Dossier dargestellten sowie die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zeigen, dass bei Patienten mit partiellem Tumor- und Symptomansprechen in jeder Kategorie Verbesserungen der Symptomatik beobachtet werden können. Dies betrifft insbesondere die Symptomkategorie „Allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD“.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des dauerhaften Ansprechens im Siltuximab-Arm bei 383 Tagen.

Für den Endpunkt „dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ zeigte sich somit ein Vorteil für Siltuximab im Vergleich zu Placebo. Vor dem Hintergrund des nicht validierten Erhebungsinstrumentes kann jedoch keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich des Endpunktes „dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ abgeleitet werden.

Ansprechen des Tumors

Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde anhand der modifizierten Cheson Kriterien² beurteilt. Ein vollständiges Ansprechen des Tumors wurde definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung. Ein partielles Ansprechen des Tumors wurde definiert als ein mindestens 50 %iger Rückgang der Tumormasse und Verbesserung oder Stabilität aller anderen evaluierbaren Erkrankungsparameter.

Während der verblindeten Behandlungsphase erreichten 20 Patienten (37,7 %) im Siltuximab-Arm und ein Patient (3,8 %) im Placebo-Arm ein Ansprechen des Tumors. Der Unterschied war statistisch signifikant in der a priori geplanten statistischen Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test (absolute Differenz: 33,9 %; 95 % KI: [11,1; 54,8]; $p = 0,0022$). Die Ergebnisse des Endpunktes „Ansprechen des Tumors“ sind hauptsächlich auf das partielle Ansprechen (PR) zurückzuführen (Anteil an Patienten: 18 (34,0 %) im Siltuximab-Arm versus 1 (3,8 %) im Placebo-Arm (RR: 8,83; 95 % KI: [1,25; 62,58]; $p = 0,0300$).

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des Ansprechens im Siltuximab-Arm bei 356 Tagen. Der Patient im Placebo-Arm konnte das Ansprechen über 70 Tage aufrechterhalten.

Das Ansprechen des Tumors im Sinne des Rückgangs der Tumormasse für sich genommen ist nicht patientenrelevant.

Hinsichtlich des Ansprechens des Tumors kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Dauerhaftes Abklingen von Symptomen

Das dauerhafte Abklingen der Symptome war definiert als ein ≥ 50 %iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwertes im Vergleich zum Ausgangswert, welcher für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten wurde. 30 Patienten (56,6 %) im Siltuximab-Arm und fünf Patienten (19,2 %) im Placebo-Arm erreichten diesen Endpunkt. Der Unterschied war statistisch signifikant in der a priori geplanten statistischen Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test (absolute Differenz: 37,4 %; 95 % KI: [14,9; 58,2]; $p=0,0018$). Für das CR zeigte sich in der a priori Auswertung ein statistisch signifikanter Vorteil von Siltuximab im Vergleich zu Placebo: von den 30 Patienten im Siltuximab-Arm erreichten 13 Patienten (24,5 %) ein CR während kein Patient im Placebo-Arm ein CR erreichte (absolute Differenz: 24,5 %; 95 % KI: [1,4; 46,2]; $p = 0,0037$).

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome im Siltuximab-Arm bei 397 Tagen und im Placebo-Arm bei 324 Tagen. Die Mittelwertdifferenz (437,5 vs. 298,4 Tage) war zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Post-hoc-Analyse statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Siltuximab (Mittelwertdifferenz: 139,10; 95 % KI: [27,10; 251,10]; $p = 0,0100$).

Für den Endpunkt „dauerhaftes Abklingen von Symptomen“ zeigte sich somit ein Vorteil für Siltuximab im Vergleich zu Placebo. Vor dem Hintergrund des nicht validierten Erhebungsinstrumentes kann jedoch keine Aussage zur Quantifizierung des Zusatznutzens hinsichtlich des Endpunktes „dauerhaftes Abklingen der Symptome“ abgeleitet werden.

Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung

Der Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung wurde definiert als die Anzahl von Patienten, die zu Beginn der Studie eine Kortikosteroid-Therapie erhielten und diese für mindestens 9 konsekutive Wochen während der verblindeten Behandlungsphase absetzen konnten. Aussagekräftige Unterlagen zur Validierung dieses Endpunkts liegen nicht vor. Der adjustierte Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant zugunsten von Siltuximab.

Hinsichtlich des Abbruchs der Kortikosteroid-Behandlung kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Versagen der Behandlung

Der Endpunkt ist 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. Die Validität dieses kombinierten Endpunkts ist fraglich.

Im Behandlungsarm lag der Anteil an Patienten mit einem Versagen der Behandlung bei 37,7 % gegenüber 61,5 % im Kontrollarm. Der Behandlungsunterschied war statistisch nicht signifikant.

Der Median der Zeit bis zum Versagen der Therapie wurde im Siltuximab-Arm nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 134 Tagen. In der a priori geplanten Überlebenszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Siltuximab im Vergleich zu Placebo. (HR: 0,418; 95 % KI: [0,214; 0,815]; $p = 0,0084$).

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Versagen der Behandlung“ weisen auf einen Behandlungsvorteil von Siltuximab hin, sind aber hinsichtlich ihrer Aussagekraft nur eingeschränkt bewertbar.

Verbesserung der Symptome (MCD-SS, Verbesserung um ≥ 1 Punkt)

Der MCD-SS (Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome und umfasst 16 Symptome: Husten, Kurzatmigkeit, Appetitverlust, Müdigkeit, Fatigue, Energielosigkeit, Schwächegefühl, Entzündung oder Ausschlag der Haut, Juckreiz, Taubheit/Kribbeln, Schmerzen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Schwellungen oder Ödeme in anderen Körperregionen, Nachtschweiß, starkes Schwitzen am Tage. Die Entwicklung und Validierung des Fragebogens erfolgte im Rahmen der Durchführung der Studie MCD2001. Die Validität des MCD-SS-Fragebogens kann daher nicht abschließend beurteilt werden. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde ab einer Veränderung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn angenommen.

13 Patienten (50,0 %) im Placebo-Arm und 32 Patienten (62,7 %) im Siltuximab-Arm erreichten eine Verbesserung. Die Zeit bis zur Verbesserung um einen Punkt lag in der Placebo-Gruppe im Median bei 262 Tagen und in der Siltuximab-Gruppe bei 85 Tagen. Der Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergibt sich für diesen Endpunkt demnach weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Siltuximab gegenüber Placebo.

Verbesserung der Fatigue gemessen mit dem FACIT-F-Fragebogen (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)

FACIT-F ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT)-Fragebogens. Eine MID von 3 Punkten für die FACIT-F-Skala wurde bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Fatigue validiert.

Sowohl die Responderanalyse (78,8 % im Siltuximab-Arm versus 80,8 % im Kontroll-Arm) wie auch die Daten zur medianen Dauer bis zur Verbesserung des FACIT-F zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten oder zuungunsten von Siltuximab.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergibt sich demnach hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Siltuximab gegenüber Placebo.

Zusammengenommen zeigte sich bei beiden patientenberichteten Endpunkten (Patient-reported Outcome (PRO)) „Verbesserung der Symptome“ sowie „Verbesserung der Fatigue“ kein Behandlungsvorteil von Siltuximab. Diese Ergebnisse bestätigen nicht die statistisch signifikanten Vorteile der Behandlung mit Siltuximab hinsichtlich der vom Prüfarzt erhobenen Symptomatik (Endpunkte „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ sowie „Dauerhaftes Abklingen von Symptomen“)

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität kann trotz der Hinweise auf einen Vorteil für Siltuximab gegenüber Placebo in der Zusammenschau der Ergebnisse keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Lebensqualität

Die Veränderung der Lebensqualität wurde mittels beider Summenskalen (körperliche Summenskala, PCS und psychische Summenskala, MCS) des generischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen (SF-36) erfasst. Der Behandlungseffekt ist für die körperliche Summenskala statistisch nicht signifikant. Die Verbesserung im psychischen Bereich ist statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab: hier zeigt sich eine Verbesserung um mehr als 5 Punkte bei 68,0 % der mit Siltuximab behandelten Patienten im Vergleich zur 34,6 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die mediane Dauer bis zur Verbesserung lag im Median in der Siltuximab-Gruppe bei 104 Tagen und in der Placebo-Gruppe bei 302 Tage (HR: 2,41; 95 % KI: [1,142; 5,091]; p = 0,0173). Aufgrund der Größe des Effekts kann von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Der Behandlungsvorteil von Siltuximab wird als gering bewertet.

In Bezug auf den Endpunkt Lebensqualität ergibt sich ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Verbesserung der psychischen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Die mediane Behandlungsdauer während der verblindeten Phase der Studie lag bei 152 Tagen in der Placebo-Gruppe und bei 375 Tagen in der Siltuximab-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation erfasst.

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE beträgt im Siltuximab-Arm 100 % und 96,2 % im Placebo-Arm. Die am häufigsten berichteten UE in der Siltuximab-Gruppe waren Pruritus (42 %), Infektionen der oberen Atemwege (36 %), makulopapulöser Hautausschlag und Fatigue (jeweils 34 %) und periphere Ödeme (32 %). Die am häufigsten berichteten UE in der Placebo-Gruppe waren Fatigue (39 %), Dyspnoe (35 %), periphere Ödeme und Husten (jeweils 23 %) und periphere sensorische Neuropathie, Durchfall, Übelkeit und Unwohlsein (jeweils 19 %).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE des CTCAE-Grades 3 oder höher, lag bei 54 % im Placebo-Arm und bei 47 % im Siltuximab-Arm. Die häufigsten UE des Grades 3 oder höher waren bezogen auf die Systemorganklasse im Siltuximab-Arm Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (17 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (15 %) und Erkrankungen des Haut- und Unterhautzellgewebes (11 %). In der Placebo-Gruppe traten am häufigsten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (19 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (15 %) und gastrointestinale Erkrankungen (12 %) auf.

Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 19 % der Patienten im Placebo-Arm und bei 23 % der Patienten im Siltuximab-Arm auf. Die häufigsten SUE in beiden Behandlungsarmen waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Die Post-hoc-Analyse der Ergebnisse der verschiedenen Sicherheitsendpunkte ergab keinen Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse sind Infusionsreaktionen aufgrund der Studienmedikation, Infektionen, Thrombozytopenie und Neutropenie. Hier liegt ein numerischer Nachteil von Siltuximab vor. Für Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist der Behandlungsunterschied statistisch signifikant (RR: 1,91; 95 % KI: [1,09; 3,35] p = 0,024). Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dargestellten Auswertungen zeigen, dass die meisten Infektionen unterhalb des CTCAE-Grades 3 waren.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf die Nebenwirkungen bestehen einerseits Unsicherheiten vor dem Hintergrund der Doppelerfassung von Ergebnissen sowohl bei Morbiditätsendpunkten als auch bei Sicherheitsendpunkten, da potentiell in großem Umfang auch Symptome der Erkrankung, die in die Wirksamkeitseindpunkte („dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ sowie „dauerhaftes Abklingen von Symptomen“) eingehen, als UE erfasst wurden. Andererseits ist aufgrund der unterschiedlichen medianen Behandlungsdauer und der damit verbundenen längeren Dauer der Exposition der Studienmedikation in der Siltuximab-Gruppe von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen von ca. 130 bis 1 460 GKV-Patientinnen und -Patienten mit MCD zugrunde.

Der untere Wert der Spanne entspricht dem oberen Wert der 10-Jahres-Prävalenz nach Robinson et al.³. Der obere Wert basiert auf der Inzidenzrate nach Mehra et al.⁴ (5 Fälle pro 1 Mio. Personenjahre) bei einem näherungsweise angenommenen medianen Überleben von 3 bzw. 5 Jahren. Die Anteile für HIV- und HHV-8-negative Patienten werden nach Talat und Schulte⁵ mit 76 % bzw. Robinson et al.³ mit einmalig 83 % angewendet.

Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Patientenzahl liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

³ Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, Dispenzieri A, Vermeulen J, Payne K et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. Br J Haematol 2014; 165(1): 39-48.

⁴ Mehra M, Cossrow N, Stellhorn R, Vermeulen J, Desai A, Munshi N. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence of Castleman's disease [Poster]. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; 08.-11.12.2012; Atlanta, USA.

⁵ Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. Oncologist 2011; 16(9): 1316-1324.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Siltuximab wird die entsprechend der Fachinformation für Sylvant® (Stand: Juni 2014) empfohlene Dosierung von 11 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 831,6 mg für einen Standardpatienten), alle drei Wochen zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Juni 2014 ein Dossier eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Siltuximab ist der 15. Juni 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Oktober 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. November 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. Oktober 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. November 2014 4. November 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Dezember 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken