Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 4
3. Bürokratiekosten 12
4. Verfahrensablauf 12
5. Beschluss 14
6. Anhang 23

6.1 Veröffentlichung 23

B. Bewertungsverfahren 29

1. Bewertungsgrundlagen 29
2. Bewertungsentscheidung 29

2.1 Nutzenbewertung 29

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels 29

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 29

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 30

2.1.4 Therapiekosten 30

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 31

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 32
4. Ablauf der mündlichen Anhörung 35
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 36
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 36

6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 36

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 37

7.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH 37
7.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller 106
7.3 Stellungnahme Professor Wörmann - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie 112
D. Anlagen 125
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 125
2. Bewertung der nachgereichten Daten aus dem Anhörungsverfahren 141
3. Auswertung der Instrumente zur Symptombewertung 149

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Apotheken-verkaufspreisen 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 Methoden[1] 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 Ex-

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

tensionsstudie 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 beurteilt[2]. 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

[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.

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.

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 Ansprechens von Tumor und Symptomen“ abgeleitet werden.

Ansprechen des Tumors

Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde anhand der modifizierten Cheson Kriterien[2] 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 Endpunkts „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 die mediane 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 des 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 Wirksamkeitsendpunkte („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 Schulte[5] 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.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

---

[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.

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-Freisetzungs-syndrom 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

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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 Endpunkten[6]:

Endpunkt[7]	**Interventions-gruppe** (Siltuximab + BSC) **N = 53[8]**	**Kontroll-gruppe** (Placebo + BSC) **N = 26[8]**	Intervention vs. Kontrolle	
			Effektschätzer oder AD[9] [95 % KI]	p-Wert
Mortalität				
Gesamtüberleben				
Anteil Patienten[10]	n (%)	n (%)	k. A.	k. A.
	2 (3,8)	4 (15,4)		
Morbidität				
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen[11] (CR[12] und PR[13])				
	n (%)	n (%)	AD oder RR [95 % KI]	p-Wert
CR[12] + PR[13]	18 (34,0)	0	AD: 34,0 % [11,1; 54,8][14]	0,0012[15]
CR[12,16]	1 (1,9)	0	RR: 1,50 [0,06; 35,61]	0,8000
PR[13,16]	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[17] und PR[18])				
	n (%)	n (%)	AD oder RR [95 % KI]	p-Wert

[6] Daten aus der Studie MCD2001 aus der Nutzenbewertung des G-BA.
[7] Die mediane Behandlungsdauer lag im Placebo-Arm bei 152 Tagen und im Siltuximab-Arm bei 375 Tagen.
[8] Intention-To-Treat-Population.
[9] Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.
[10] 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.
[11] Primärer Endpunkt: kombinierter Endpunkt, der sich aus den beiden Endpunkten „Ansprechen des Tumors“ und „dauerhaftes Abklingen der Symptome“ zusammensetzt.
[12] 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.
[13] 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.
[14] Exaktes 95 % KI.
[15] Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test.
[16] Post-hoc Analyse.
[17] Definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung.
[18] Definiert als der mindestens 50 %-ige Rückgang der Tumormasse.

Endpunkt[7]	**Interventions-gruppe** (Siltuximab + BSC) **N = 53**[8]		**Kontroll-gruppe** (Placebo + BSC) **N = 26**[8]		Intervention vs. Kontrolle	
					Effektschätzer oder AD[9] [95 % KI]	p-Wert
CR[17] + PR[18]	20 (37,7)		1 (3,8)		AD: 33,9 % [11,1; 54,8][14]	0,0022[15]
CR[17,16]	2 (3,8)		0		RR: 2,50 [0,12; 50,26]	0,5500
PR[18,16]	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[19] und PR[20])						
	n (%)		n (%)		AD oder RR [95 % KI]	p-Wert
CR[19] + PR[20]	30 (56,6)		5 (19,2)		AD: 37,4 % [14,9; 58,2][14]	0,0018[15]
CR[19]	13 (24,5)		0		AD: 24,5 % [1,4; 46,2] [14]	0,0037[15]
PR[20,16]	17 (32,1)		5 (19,2)		RR: 1,67 [0,69; 4,02]	0,2500
Dauer des Abklingens (Tage)[16]	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[16]	N[21]	n (%)	N[21]	n (%)	AD oder RR [95 % KI]	p-Wert
	13	4 (30,8)	9	1 (11,1)	AD: 19,7 % [-23,6; 56,7][14] RR: 2,77 [0,37; 20,87]	k. A. 0,3200

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

[20] 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.

[21] Patienten mit Kortikosteroid zu Baseline.

Endpunkt[7]	**Interventions-gruppe** (Siltuximab + BSC) **N = 53**[8]		**Kontroll-gruppe** (Placebo + BSC) **N = 26**[8]		Intervention vs. Kontrolle	
					Effektschätzer oder AD[9] [95 % KI]	p-Wert
Versagen der Behandlung[22]						
Anteil Patienten	n (%)		n (%)		AD [95 % KI]	p-Wert
	20 (37,7)		16 (61,5)		-23,8 % [-46,2; 0,3][14]	0,0572[15]
Zeit bis zum Versagen (Tage)	Median (min; max)		Median (min; max)		HR [95 % KI]	p-Wert
	n. e.		134 (85; n. e.)		0,418[23] [0,214; 0,815]	0,0084[24]
Verbesserung der Symptome (MCD-SS)[25]: 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[23] [0,717; 2,628]	0,3372[24]
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[23] [0,618; 1,775]	0,8627[24]
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.

[22] 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.

[23] HR und 95 % KI aus Cox Regression adjustiert für Stratifizierungsfaktor.

[24] p-Wert aus Logrank-Test adjustiert für Stratifizierungsfaktor.

[25] Der MCD-SS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome.

Endpunkt[7]	**Interventions-gruppe** (Siltuximab + BSC) **N = 53**[8]		**Kontroll-gruppe** (Placebo + BSC) **N = 26**[8]		Intervention vs. Kontrolle	
					Effektschätzer oder AD[9] [95 % KI]	p-Wert
	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
	50	420 [106; n. e.]	26	n. e. [169; n. e.]	1,42[23] [0,631; 3,203]	0,3941[24]
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[23] [1,142; 5,091]	0,0173[24]
Nebenwirkungen[26]						
	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[27]	4 (7,5)		0[28]		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

[26] Nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer. Die mediane Behandlungsdauer lag im Placebo-Arm bei 152 Tagen und im Siltuximab-Arm bei 375 Tagen.
[27] Der Studienmedikation zugeordnet.
[28] Als Ersetzungsmethode wurde der Wert 0,5 eingesetzt.

Endpunkt[7]	Interventions-gruppe (Siltuximab + BSC) N = 53[8]	Kontroll-gruppe (Placebo + BSC) N = 26[8]	Intervention vs. Kontrolle	
			Effektschätzer oder AD[9] [95 % KI]	p-Wert
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				

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-Freisetzungs-syndrom 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[29]	1	17

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag[30]	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke[31]
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 €[32]; 48,23 €[33]]
Siltuximab 400 mg	3 496,09 €	3 297,90 € [1,80 €[32]; 196,39 €[33]]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient

[29] Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.
[30] Mittleres Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2009: 75,6 kg.
[31] Durchstechflasche.
[32] Rabatt nach § 130 SGB V.
[33] Rabatt nach § 130a SGB V.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung[34]

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 €

I. 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

[34] 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.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 24. Februar 2015
BAnz AT 24.02.2015 B2
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

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

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:

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
Mortalität				
Gesamtüberleben				
Anteil Patienten[5]	n (%)	n (%)	k. A.	k. A.
	2 (3,8)	4 (15,4)		

[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.

Endpunkt[2]	Interventionsgruppe (Situximab + BSC) N = 53[3]	Kontrollgruppe (Placebo + BSC) N = 26[3]	Intervention vs. Kontrolle	
			Effektschätzer oder AD[4] [95 % KI]	p-Wert
Morbidität				
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen[5] (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
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

[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.

[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.

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
Dauer des Abklingens (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
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						

[16] Patienten mit Kortikosteroid zu Baseline.
[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]	Interventionsgruppe (Siltuximab + BSC) N = 53[3]		Kontrollgruppe (Placebo + BSC) N = 26[3]		Intervention vs. Kontrolle	
					Effektschätzer oder AD[4] [95 % KI]	p-Wert
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
	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]
Nebenwirkungen[21]						
	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

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

Zielpopulation: ca. 130 bis 1 460 Patienten

[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.

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 Zubereitung[29]

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.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Siltuximab nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Siltuximab

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Siltuximab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Siltuximab
- **Handelsname:** Sylvant®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multizentrische Castleman-Krankheit (MCD) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-06-15-D-119)

- Modul 1 (637.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-542/2014-06-12_Modul1_Siltuximab.pdf)
- Modul 2 (417.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-543/2014-06-12_Modul2_Siltuximab.pdf)
- Modul 3A (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-544/2014-06-12_Modul3A_Siltuximab.pdf)

- Modul 4A (2.8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-545/2014-06-12_Modul4A_Siltuximab.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung G-BA (575.7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf)
- Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (127.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-547/Bewertung%20der%20Kosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Siltuximab.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2014
- Mündliche Anhörung: 28.10.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Siltuximab - 2014-06-15-D-119*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Siltuximab - 2014-06-15-D-119*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 28.10.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.10.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28.10.2014 um 11:00 Uhr Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Siltuximab

Stand: 16.10.2014

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	06.10.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	06.10.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	06.10.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen-Cilag GmbH	Frau Dr. Rönsberg Frau Erhardt Herr Dr. Tapprich Herr Dr. Fleischmann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Herr. PD Dr. Heß
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Herr Dr. Rasch Frau Orben

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Fr. Dr. Rönsberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Erhardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Fleischmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Tapprich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)						
Hr. PD Dr. Heß						
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Fr. Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	6.10.2014
Stellungnahme zu	Siltuximab/Sylvant®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Janssen-Cilag nimmt im Folgenden zu der am 15.09.2014 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Siltuximab (Sylvant®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Janssen-Cilag ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel Sylvant® direkt betroffen. Sylvant® ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. **Stellenwert von Siltuximab in der Therapie der Multizentrischen Castleman-Erkrankung (MCD):** Siltuximab ist ein **neuer** chimärer Anti-Interleukin-6-Antikörper zur Behandlung der multizentrischen Castleman-Erkrankung bei Patienten, die keine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV8) aufweisen. Die Castleman-Erkrankung ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Erkrankung, die üblicherweise im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt auftritt (Casper, 2005). Die Erkrankung kann in einer lokalisierten Form (unizentrisch, UCD), bei der nur ein Lymphknoten betroffen ist, oder multizentrisch (MCD) mit Befall mehrerer Lymphknoten auftreten. Im Vergleich zur unizentrischen Form ist die multizentrische Form durch	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

einen aggressiveren Verlauf gekennzeichnet (El-Osta und Kurzrock, 2011). Besonders MCD-Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Nierenversagen und bestimmte Krebsarten auf. Häufige Symptome sind Fieber, Nachtschweiß, Fatigue (Erschöpfung) und Gewichtsverlust. In schweren Fällen kann es zu multiplem Organversagen und malignen Lymphomen kommen (Waterston und Bower, 2004; Casper, 2005). Für die Behandlung der MCD stand vor der Zulassung von Siltuximab weder in Europa noch den USA eine zugelassene Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. **Es gibt somit weder einen klinischen Goldstandard für die MCD noch vergleichbare Therapieoptionen**. **Bisherige Therapieansätze** verwenden Substanzen, die **keine Zulassung** für die Indikation der MCD aufweisen und dienen hauptsächlich der palliativen Behandlung sowie der Milderung von Anzeichen und Symptomen. Typischerweise greift man dabei auf Therapieoptionen zurück, die bei anderen lymphoproliferativen Erkrankungen, wie bspw. Lymphomen, Anwendung finden. Da diese Verfahren bisher jedoch nicht auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit bei MCD-Patienten untersucht wurden, kann ihre Verwendung mit keinerlei medizinischer Evidenz untermauert werden. Ihr Einsatz in der Therapie der MCD beruht lediglich auf der Erfahrung und Einschätzung des behandelnden Arztes (Mihara et al., 2012). Mit der Studie MCD2001 steht nun erstmals eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase II Studie mit insgesamt 79 Patienten in der Indikation MCD zur Verfügung (Janssen, 2013a).	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen (Janssen, 2013a; Janssen-Cilag GmbH, 2014) Durch die Behandlung mit Siltuximab **verringerte** sich bei allen ansprechenden Patienten sowohl die **Anzahl als auch der Schweregrad ihrer Symptome deutlich.** Im Siltuximab-Arm wurde bei statistisch signifikant mehr Patienten als im Placebo-Arm ein dauerhaftes Abklingen der Symptome erreicht (56,6% vs. 19,2%, p=0,003). Auch die Ansprechrate von Tumor und Symptomen lag mit 33,9% im Siltuximab-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm (0%, p=0,02). Ebenso war der Anteil an Patienten, deren Tumore reduziert oder sogar vollständig eliminiert werden konnten, im Siltuximab-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm (37,7% vs. 3,8%; p=0,0100)**.** Die Wirksamkeit wurde in mehr als 7 jähriger Anwendung nachgewiesen und ist somit **dauerhaft** (Janssen, 2013b). Sowohl die mediane Zeit bis zum Therapieversagen (nicht erreicht im Siltuximab-Arm vs. 134 Tage im Placebo-Arm; p=0,0067) als auch bis zur Initiierung einer Folgetherapie (nicht erreicht im Siltuximab-Arm vs. 280 Tage im Placebo-Arm; p=0,0013) war im Siltuximab-Arm signifikant verlängert. Ebenso gab es deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere dem Short-Form-36 Mental Component Score (SF-36 MCS). Das **Sicherheitsprofil** von Siltuximab, definiert als Häufigkeit des Auftretens von therapiebedingten Nebenwirkungen, war trotz der etwa doppelt so langen Behandlungsdauer mit **Placebo vergleichbar**. Mit Siltuximab steht den Patienten mit MCD erstmalig eine in Europa	

zugelassene Substanz zur Behandlung der MCD zur Verfügung, die eine **statistisch signifikante und für den Patienten relevante Symptomverbesserung, eine hohe Tumoransprechrate, eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und gute Verträglichkeit** miteinander vereint und für die Patienten daher einen **erheblichen Zusatznutzen** darstellt, im Sinne einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. **Eckpunkte der Stellungnahme** Der G-BA sieht laut seiner Bewertung die von Janssen-Cilag dargelegten Studiendaten als robust an und spricht diesen ein niedriges Verzerrungspotential zu. Sowohl der primäre Endpunkt als auch weitere Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität werden als statisch signifikant positiv mit niedrigem Verzerrungspotential angesehen. In den Daten zu Sicherheit gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Siltuximab und Placebo. Aufgrund dieser positiven und zustimmenden Bewertung des G-BA sieht Janssen-Cilag sich in seiner Argumentation bestätigt, aus der zu Siltuximab vorgelegten Evidenz einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten. Die wichtigsten Eckpunkte dieser Stellungnahme sind: • **Partielles Ansprechen (PR) in den Endpunkten „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ und „Dauerhaftes Abklingen und dauerhaftes vollständiges Abklingen der**	

Symptome“: Der G-BA kritisiert, dass ein partielles Ansprechen in den Endpunkten „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ und „Dauerhaftes Abklingen und dauerhaftes vollständiges Abklingen der Symptome“ nicht ausreichend dargelegt wurde und die Patientenrelevanz nicht abschließend beurteilbar sei. Janssen-Cilag wird anhand der neu ausgewerteten Daten für die partiell ansprechenden Patienten in dieser Stellungnahme zeigen, dass auch ein partielles Ansprechen für den Patienten relevant ist und stets mit einem deutlichen Rückgang der für ihn sehr belastenden Symptome verbunden ist. • **Patienten des hyalin-vaskulären Subtyps:** Der G-BA hat in seiner Bewertung darauf hingewiesen, dass MCD-Patienten des hyalin-vaskulären Subtyps den primären Endpunkt nicht erreicht haben. Janssen-Cilag wird in dieser Stellungnahme darlegen, dass es keine biologische Rationale für das schlechtere Ansprechen des hyalin-vaskulären Subtyps gibt und es sich aufgrund der geringen Patientenzahl höchstwahrscheinlich nur um ein statistisches Artefakt handelt. Auch wird der Nutzen einer Therapie mit Siltuximab für diese Patientengruppe anhand weiterer Endpunkte und vorhandener Langzeitbeobachtungsdaten dargestellt. • **Nebenwirkungen unter Siltuximab:** Der G-BA sieht laut seiner Bewertung in den von Janssen-Cilag angeführten Sicherheitsdaten grundsätzlich keinen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Siltuximab und Placebo, führt jedoch an, dass Unerwünschte Ereignisse (UE) der System-Organklassen (SOC), Infektionen und parasitäre Erkrankungen aller National Cancer In-	

stitute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Schweregrade bei Patienten im Siltuximab-Arm häufiger auftraten. Janssen-Cilag hat dies zum Anlass genommen, die aufgetreten Infektionen ausführlicher zu beschreiben und ihren Schweregrad sowie die Dauer detailliert darzulegen, um zu verdeutlichen, dass sich keine Relevanz von Infektionen in Bezug auf den Zusatznutzen ableiten lässt. Des Weiteren hat Janssen-Cilag zusätzlich zu der bereits im Dossier aufgeführten adjustierten Analyse nach Behandlungsdauer, in welcher die Ergebnisse als Anzahl der UE pro Patientenjahr berichtet wurden, eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass in der Studie MCD2001 insgesamt zwar mehr Infektionen unter Siltuximab-Behandlung als unter Placebo auf-traten, diese Infektionen aber zum größten Teil milden Grades waren wohingegen im Placebo Arm der Schweregrad häufig als schwerer eingestuft wurde. Auch die Time-to-Event-Analysen der UE zeigen trotz der insgesamt längeren Behandlungsdauer im Siltuximab-Arm keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es gibt daher keine Hinweise, dass die Patienten durch eine Behandlung mit Siltuximab keinem erhöhten Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zu Placebo ausgesetzt sind. • **Epidemiologie-Kennzahlen:** Das IQWiG bemängelt in seiner Bewertung die von Janssen-Cilag im Dossier gemachten Angaben zum medianen Überleben, aufgrund dessen die vorgenommenen Berechnungen zur Ableitung der Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zumindest teilweise	

als nicht nachvollziehbar erscheinen. Die von Janssen-Cilag ausgewiesenen Angaben zum medianen Überleben wurden der zur Verfügung stehenden Literatur in dieser Indikation entnommen und mit 19 bis 34 Monaten ausgewiesen. Das IQWiG sieht jedoch eine höhere Obergrenze als gegeben und kritisiert in der Folge die von Janssen-Cilag abgeleitete Obergrenze der jährlichen Patientenpopulation. Janssen-Cilag geht in dieser Stellungnahme auf jeden Kritikpunkt der einzelnen Publikationen ein und zeigt detailliert auf, dass die dargestellten Angaben zum medianen Überleben den verfügbaren Daten entsprechen und somit die angegebene Spanne für die Patientenpopulation (118-744) als korrekt beibehalten werden kann. • **Kostenermittlung:** In der vom IQWiG vorgenommenen Bewertung werden ein falsch niedriges Durchschnittsgewicht für die Dosierung sowie die von Janssen-Cilag ermittelten Jahrestherapiekosten kritisiert. Ebenso werden die zur Ableitung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargelegten Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) bemängelt. Janssen-Cilag führt in dieser Stellungnahme den Beleg für die Richtigkeit des im Dossier verwendeten Durchschnittsgewichts an und führt eine Neuberechnung zur Kostenkalkulation auf Basis der vom IQWiG geäußerten Anmerkungen durch.	

Aus Sicht von Janssen-Cilag ist der Zusatznutzen von Siltuximab in Anbetracht der im Dossier vorgelegten und hier weiter ausgeführten Evidenz folgendermaßen zu bewerten:

1. Tabelle 1: Einstufung des Zusatznutzens pro Endpunkt

Patientenrelevanter Endpunkt	**Einstufung des Zusatznutzens**
Primärer Endpunkt	
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen	**Erheblich**
Mortalität	
Verstorbene bis zum klinischen cut-off	Kein Zusatznutzen (numerischer Vorteil)
Morbidität	
Ansprechen des Tumors (CR+PR)	**Erheblich**
Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)	**Erheblich**
Zeit bis zum Versagen der Behandlung	**Beträchtlich**
Versagen der Behandlung	**Gering**
Abbruch der Corticosteroidtherapie	Kein Zusatznutzen (numerischer Vorteil)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36 MCS	**Beträchtlich**
Nebenwirkungen	größerer/ geringerer Schaden nicht belegt
Gesamturteil	**Erheblich**

CR: komplettes Ansprechen (Complete Response), PR: partielles Ansprechen tial Response), SF-36 MCS: Short-Form-36 Mental Component Score

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Abkürzungen:<table>
<tr><td>ADL</td><td>Activity of daily living</td></tr>
<tr><td>AOK</td><td>Allgemeine Ortskrankenkassen</td></tr>
<tr><td>ATC-Klassifikation</td><td>anatomisch-chemisch-therapeutische Klassifi-kation</td></tr>
<tr><td>beispw.</td><td>beispielsweise</td></tr>
<tr><td>d.h.</td><td>das heißt</td></tr>
<tr><td>DDD</td><td>Defined Daily Dose</td></tr>
<tr><td>EBM</td><td>Einheitlicher Bewertungsmaßstab</td></tr>
<tr><td>ECOG</td><td>Eastern Cooperation Oncology Group</td></tr>
<tr><td>f./ff.</td><td>auf der folgenden Seite/den folgenden Seiten</td></tr>
<tr><td>FDC</td><td>Follikuläre dendritische Zellen (Follicular dendritic cells)</td></tr>
<tr><td>G-BA</td><td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td></tr>
<tr><td>GKV</td><td>Gesetzliche Krankenversicherung</td></tr>
<tr><td>HHV8</td><td>Humanes Herpesvirus 8</td></tr>
<tr><td>HIV</td><td>humanes Immundefizienzvirus</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
MCD	multizentrische Castleman-Erkrankung (multicentric Castleman Disease)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s.	siehe
s.a.	siehe auch
S.	Seite
SF-36 MCS	Short-Form-36 Mental Component Score
SOC	System-Organklassen
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UCD	unizentrische Castleman-Erkrankung (unicentric Castleman Disease)
UE	Unerwünschte Ereignisse/Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	1. Ein partielles Ansprechen ist ebenso patientenrelevant wie ein vollständiges Ansprechen.	
G-BA-Bewertung S. 24, Z. 44	**Anmerkungen des G-BA** **Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)[35]** Der G-BA hat in seinem Bericht vom 15.09.2014 zur Nutzenbewertung von Siltuximab zur Patientenrelevanz des Endpunkts „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ angemerkt: *„Ein dauerhaftes CR von Tumor und Symptomen bedeutete die vollständige Abwesenheit aller Anzeichen der Erkrankung und aller Symptome, die zu Beginn der Studie vorhanden waren über 18 Wochen. Dies kann als patientenrelevant eingestuft werden. Damit das Kriterium PR erfüllt wurde, war kein Abklingen der Symptome erforderlich, sondern lediglich die Nichtverschlechterung (entsprechend der Kriterien für Therapieversagen). Die Patientenrelevanz des Endpunkts erscheint dann plausibel, wenn das partielle Tumoransprechen auch mit einem Rückgang der Symptome einhergeht.“*	
S. 30, Z. 5	**Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)**	

[35] CR: komplettes Ansprechen, PR: partielles Ansprechen

	In seiner Bewertung vom 15.09.2014 hat der G-BA zur Patientenrelevanz des Endpunkts „Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)“ folgendes angemerkt: *„Die Symptome und Zeichen der MCD, die in den MCD-Gesamtsymptomatikwert eingehen, wurden prospektiv bestimmt. Der Prozess und die Rationale für die Auswahl der Symptome des Gesamtsymptomatikwerts sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Ein dauerhaftes CR der Symptome bedeutete die vollständige Abwesenheit aller Symptome, die zu Beginn der Studie vorhanden waren über 18 Wochen. Dies kann als patientenrelevant eingestuft werden. Damit das Kriterium PR erfüllt wurde, war ein Abklingen der Symptome um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert erforderlich, welches über mindestens 18 Wochen anhielt. Die Patientenrelevanz dieses Responsekriteriums wurde vom pU nicht dargelegt und kann nicht abschließend beurteilt werden.“* **Stellungnahme Janssen-Cilag** Die unter diesem Endpunkt zusammengefasste MCD-bedingte Symptomatik umfasst Einzelsymptome, die im Indikationsgebiet als patientenrelevant zu bewerten sind. Zur Bestimmung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten, wurde auf Basis einer Handsuche in der Literatur eine umfassende Liste mit insgesamt 34 typischerweise bei MCD auftretenden, patientenrelevanten Symptomen erstellt. Diese Liste wurde vor Studienbeginn mit der Food and Drug Administration (FDA) abgestimmt. Eine solche Liste wurde erstmalig für die Studie MCD2001 erstellt und ist eine große Bereicherung zum besseren Verständnis der Erkrankung.	

	Um zu veranschaulichen, welche Gruppen an Symptomen unter der Behandlung mit Siltuximab besonders stark zurückgegangen sind, wurden die mittels der Recherche identifizierten 34 Symptome, die typischerweise in Zusammenhang mit MCD auftreten, in folgende Kategorien unterteilt: 1. Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten 2. Autoimmunphänomene 3. Flüssigkeitsretention 4. Neuropathische Symptome 5. Erkrankungen der Haut Die Symptome wurden mittels der NCI-CTCAE Richtlinie zur Schweregradeinteilung bewertet. Je höher der Schweregrad, desto stärker sind die Symptome, wobei der Patient bei Grad 0 keine Symptome verspürt. **Primärer Endpunkt: Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen** (CR+PR) (Durable Tumor and Symptomatic Response) Für das Erreichen des primären Endpunkts reichte es aus, eine deutliche Verkleinerung der Lymphknotengröße entsprechend der Definition eines partiellen Ansprechens nach den Cheson-Kriterien zu erreichen, während die MCD-Symptomatik wenigstens stabil bleiben musste. In der Studie zeigte sich allerdings auch für die Patienten mit partiellem Tumor- und Symptomansprechen eine deutliche Ver-	*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

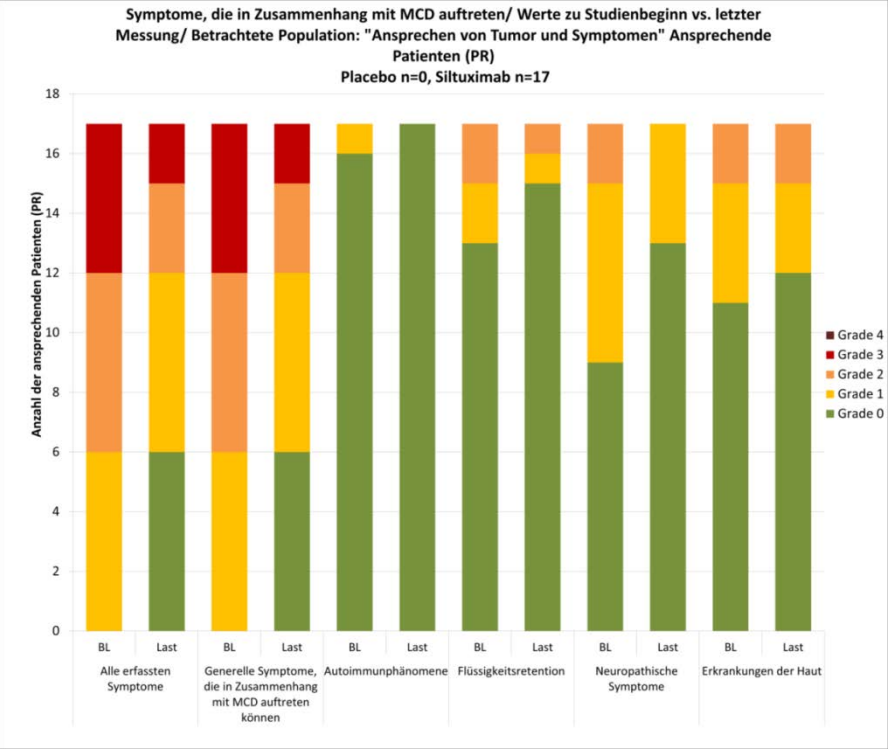
Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	besserung der MCD-Symptomatik. Vorangestellt sei, dass in der Studie MCD2001 kein Placebo-Patient ein partielles Ansprechen von Tumor und Symptomen erreichte, so dass sich die im Folgenden gezeigten Daten hinsichtlich des Abklingens von Symptomen lediglich auf Siltuximab-Patienten beziehen. Die Patienten wurden dabei innerhalb einer Kategorie jeweils unter dem gemäß NCI-CTCAE-Richtlinie höchsten aufgetretenen Schweregrad gezählt. Abbildung 1 und Tabelle 2 mit den der Abbildung zugrundeliegenden Daten veranschaulichen, dass bei **Patienten mit partiellem Tumor- und Symptomansprechen** in jeder Kategorie Verbesserungen der Symptomatik beobachtet werden können. Dies ist in Abbildung 1 besonders deutlich an den beiden ersten Säulen zu erkennen, in welcher alle erfassten Symptome zu Beginn der Studie und zum Zeitpunkt der letzten Messung berücksichtigt wurden. Gab es zu Beginn der Studie noch keine Patienten mit höchstem Symptom des Grades 0 konnte dieser Wert auf 35,3% zu Studienende gesteigert werden. Auch der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 2 und 3 hat im Vergleich zu Studienbeginn deutlich abgenommen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Kategorie „Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten“. Hier ist das Abklingen der Symptome verglichen mit den anderen Kategorien am deutlichsten zu erkennen. Der Anteil der Patienten mit Grad 0 Symptomen stieg von 0% zu Studienbeginn auf 35,3% zu Studienende an. Der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 2 nahm um 17,7 Prozentpunkte und der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 3 nahm bis Studienende um 17,6 Prozent-	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 beurteilt[2]. 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 Unterla-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	punkte ab. Betrachtet man die Kategorie „Neuropathische Symptome“, wies zu Studienende kein Patient mehr Grad 2 Symptome auf während es zu Studienbeginn noch 11,8% waren. Auch der Anteil der Patienten mit Grad 1 Symptomen verringerte sich in dieser Kategorie von 35,3% der Patienten zu Studienbeginn auf 23,5% zu Studienende, so dass der Anteil der Patienten mit Grad 0 Symptomen zu Studienende um 23,6 Prozentpunkte auf 76,5% gesteigert werden konnte. Es zeigt sich hier ein deutlicher Nutzen für die mit Siltuximab behandelten Patienten mit partiellem Tumor- und Symptomansprechen, da sich auch in dieser Patientenpopulation die MCD-Symptomatik deutlich verbessert hat.	gen 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. 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 dau-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag



BL: Baseline; MCD: Multizentrische Castleman-Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen

Abbildung 1: Darstellung der Schweregrade der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten (basierend auf der Population der partiellen Ansprecher) sowie deren Entwicklung von Studienbeginn (Baseline, BL) bis zum Zeitpunkt der letzten Messung (Last); jeder Patient wurde einfach gezählt und dem gemäß NCI-CTCAE-Richtlinie höchsten in der Kategorie aufgetretenen Schweregrad zugeordnet (Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)

erhaften 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 Ansprechens von Tumor und Symptomen“ abgeleitet werden.

Tabelle 2: Partiell ansprechende Patienten, differenziert nach Schweregrad der MCD-Symptome zu Studienbeginn (Baseline) und zum Zeitpunkt der letzten Messung; die Patienten wurden gemäß dem höchsten in der Kategorie aufgetretenen NCI-CTCAE-Schweregrad berücksichtigt (Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)

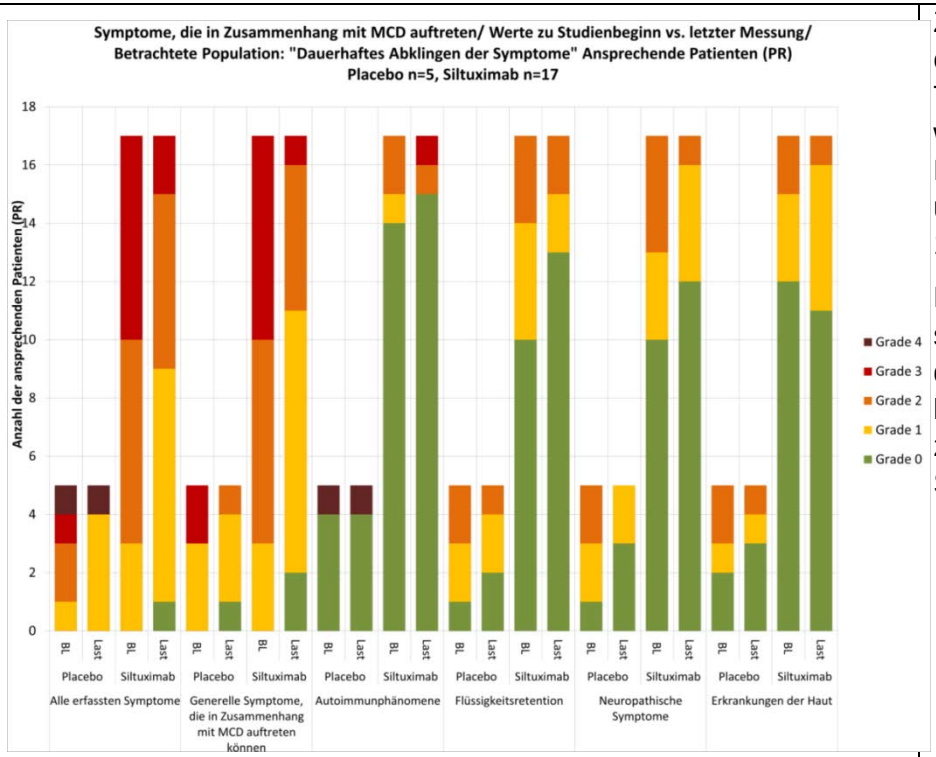
	Werte zu Baseline		**Letze Messung**	
	Placebo	**Siltuximab**	**Placebo**	**Siltuximab**
Alle erfassten Symptome				
Grad 0	0	0 (0,0%)	0	6 (35,3%)
Grad 1	0	6 (35,3%)	0	6 (35,3%)
Grad 2	0	6 (35,3%)	0	3 (17,6%)
Grad 3	0	5(29,4%)	0	2 (11,8%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17(100,0%)	0	17 (100,0%)
Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können				
Grad 0	0	0 (0,0%)	0	6 (35,3%)
Grad 1	0	6 (35,3%)	0	6 (35,3%)
Grad 2	0	6 (35,3%)	0	3 (17,6%)
Grad 3	0	5 (29,4%)	0	2 (11,8%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Autoimmunphänomene				
Grad 0	0	16 (94,1%)	0	17 (100,0%)
Grad 1	0	1 (5,9%)	0	0 (0,0%)
Grad 2	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)

	Werte zu Baseline		Letze Messung	
	Placebo	**Siltuximab**	**Placebo**	**Siltuximab**
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Flüssigkeitsretention				
Grad 0	0	13 (76,5%)	0	15 (88,2%)
Grad 1	0	2 (11,8%)	0	1 (5,9%)
Grad 2	0	2 (11,8%)	0	1 (5,9%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Neuropathische Symptome				
Grad 0	0	9 (52,9%)	0	13 (76,5%)
Grad 1	0	6 (35,3%)	0	4 (23,5%)
Grad 2	0	2 (11,8%)	0	0 (0,0%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Erkrankungen der Haut				
Grad 0	0	11 (64,7%)	0	12 (70,6%)
Grad 1	0	4 (23,5%)	0	3 (17,6%)
Grad 2	0	2 (11,8%)	0	2 (11,8%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR) Der Endpunkt „Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)“ war definiert als ein Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwerts im Vergleich zum Ausgangswert von mindestens 50%, was sowohl Patienten mit PR (hier definiert als Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwerts um >50% aber ≤100% im Vergleich zum Ausgangswert) als auch Patienten mit CR (hier definiert als Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwerts um 100%) einschloss. Während im Placebo-Arm keiner der Patienten ein CR hinsichtlich der MCD-Symptomatik erreichte waren es im Siltuximab-Arm 13 Patienten (24,5%). Die mit dem CR erreichte vollständige Abwesenheit aller zu Beginn der Studie vorhandenen Symptome über 18 Wochen wurde vom G-BA als patientenrelevant eingestuft. Ein partielles Ansprechen hinsichtlich der MCD-Symptomatik erreichten im Placebo-Arm 5 Patienten (19,2%) und im Siltuximab-Arm 17 Patienten (32,1%). Auch die Patienten mit PR profitierten von einer Behandlung mit Siltuximab und zeigten einen deutlichen Rückgang der MCD-Symptome. Abbildung 2 und Tabelle 3 mit den der Abbildung zugrundeliegenden Daten veranschaulichen die Effektivität von Siltuximab in Hinblick auf das Abklingen der Symptome bei den partiell ansprechenden Patienten.	*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. 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. 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).

Stellungnehmer: Janssen-Cilag



BL: Baseline; MCD: Multizentrische Castleman-Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen

Abbildung 2: Darstellung der Schweregrade der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten (basierend auf der Population der partiellen Ansprecher) sowie deren Entwicklung von Studienbeginn (Baseline, BL) bis zum Zeitpunkt der letzten Messung (Last); jeder Patient wurde einfach gezählt und dem gemäß NCI-CTCAE-Richtlinie höchsten in der Kategorie aufgetretenen Schweregrad zugeordnet (Endpunkt „Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

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.

	Der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 3 unter einer Behandlung mit Siltuximab konnte, über alle erfassten Symptome hinweg, von 41,2% bei Studienbeginn auf 11,8% zum Zeitpunkt der letzten Messung gesenkt werden. Auch der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 2 nahm bis Studienende ab (Tabelle 3). Hier zeigte sich die Reduktion der Symptome besonders deutlich bei der Kategorie „Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten“. Der Anteil der Patienten mit Grad 3 Symptomen in dieser Kategorie konnte im Siltuximab-Arm von 41,2% auf 5,9% gesenkt werden, der Anteil der Patienten mit Grad 2 Symptomen reduzierte sich von 41,2% auf 29,4%. In der Kategorie „Neuropathische Symptome“ reduzierte sich der Anteil der Patienten mit Grad 2 Symptomen bis Studienende um 17,6 Prozentpunkte auf 5,9%. Dadurch war der Anteil der Patienten mit Grad 1 Symptomen zum Studienende zwar etwas höher als zu Baseline, der Anteil der Patienten, die keine Symptome dieser Kategorie verspürten (Grad 0) konnte bis Studienende jedoch von 58,8% auf 70,6% gesteigert werden.	

Tabelle 3: Partiell ansprechende Patienten, differenziert nach Schweregrad der MCD-Symptome zu Studienbeginn (Baseline, BL) und zum Zeitpunkt der letzten Messung; die Patienten wurden gemäß dem höchsten in der Kategorie aufgetretenen NCI-CTCAE-Schweregrad berücksichtigt („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

	Werte zu BL		Letzte Messung		Werte zu BL		Letzte Messung	
	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL
Alle erfassten Symptome								
Grad 0	0	0	0	1	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%
Grad 1	1	3	4	8	20,0%	17,6%	80,0%	47,1%
Grad 2	2	7	0	6	40,0%	41,2%	0,0%	35,3%
Grad 3	1	7	0	2	20,0%	41,2%	0,0%	11,8%
Grad 4	1	0	1	0	20,0%	0,0%	20,0%	0,0%
Alle	5	17	5	17	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten								
Grad 0	0	0	1	2	0,0%	0,0%	20,0%	11,8%
Grad 1	3	3	3	9	60,0%	17,6%	60,0%	52,9%
Grad 2	0	7	1	5	0,0%	41,2%	20,0%	29,4%
Grad 3	2	7	0	1	40,0%	41,2%	0,0%	5,9%
Grad 4	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Alle	5	17	5	17	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Autoimmunphänomene								
Grad 0	4	14	4	15	80,0%	82,4%	80,0%	88,2%
Grad 1	0	1	0	0	0,0%	5,9%	0,0%	0,0%
Grad 2	0	2	0	1	0,0%	11,8%	0,0%	5,9%
Grad 3	0	0	0	1	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%
	Werte zu BL		Letzte Messung		Werte zu BL		Letzte Messung	

	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL
Grad 4	1	0	1	0	20,0%	0,0%	20,0%	0,0%
Alle	5	17	5	17	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Flüssigkeitsretention								
Grad 0	1	10	2	13	20,0%	58,8%	40,0%	76,5%
Grad 1	2	4	2	2	40,0%	23,5%	40,0%	11,8%
Grad 2	2	3	1	2	40,0%	17,6%	20,0%	11,8%
Grad 3	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Grad 4	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Alle	5	17	5	17	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Neuropathische Symptome								
Grad 0	1	10	3	12	20,0%	58,8%	60,0%	70,6%
Grad 1	2	3	2	4	40,0%	17,6%	40,0%	23,5%
Grad 2	2	4	0	1	40,0%	23,5%	0,0%	5,9%
Grad 3	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Grad 4	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Alle	5	17	5	17	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Erkrankungen der Haut								
Grad 0	2	12	3	11	40,0%	70,6%	60,0%	64,7%
Grad 1	1	3	1	5	20,0%	17,6%	20,0%	29,4%
Grad 2	2	2	1	1	40,0%	11,8%	20,0%	5,9%
Grad 3	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Grad 4	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Alle	5	17	5	17	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

BL: Baseline; PL: Placebo; SIL: Siltuximab

	Der Vorteil einer Behandlung mit Siltuximab wird nicht nur in der Anzahl der hinsichtlich der Symptomatik partiell ansprechenden Patienten deutlich (17 vs. 5), sondern auch durch die Verbesserung der Symptomatik, die in den zur MCD-Symptomatik erfassten Kategorien zu erkennen ist. **Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung** **Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen** Gemäß der Operationalisierung des Endpunkts „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ war für ein partielles Ansprechen ein Rückgang der Symptome zwar nicht vorgeschrieben, die hier vorgelegte separate Analyse der partiell ansprechenden Patientenpopulation zeigt jedoch, dass das partielle Tumoransprechen mit einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik einherging. Während zu Studienbeginn alle partiell ansprechenden Patienten Symptome zeigten (kein Patient mit Grad 0) waren am Studienende bereits 35,3% der Siltuximab-Patienten symptomfrei. Auch der Anteil der Patienten mit Symptomen der Grade 2 und 3 nahm im Vergleich zu Studienbeginn unter Siltuximab-Behandlung deutlich ab. In allen Kategorien können Verbesserungen der MCD-Symptomatik beobachtet werden, am deutlichsten in der Kategorie „Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten“.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR) Für das Erreichen des Endpunkts „Dauerhaftes Abklingen von Symptomen (CR+PR)“ war ein Rückgang an Symptomen um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangswert gefordert. In der Population der partiellen Ansprecher hinsichtlich des Abklingens der Symptome, für die ein Rückgang der Symptome um >50% und ≤100% gefordert war, wurde mittels der hier vorgelegten Analysen genauer beleuchtet und aufgeschlüsselt. Über alle erfassten Symptome hinweg, zeigte sich ein Rückgang der Anteile der Patienten mit Symptomen der Grade 2 und 3, besondere Vorteile ergaben sich in der Kategorie „Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten“. Die hier vorgelegten Analysen belegen somit eine deutliche Verbesserung der Symptomatik auch in der Population der partiellen Ansprecher.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

G-BA Bewertung S.63, Z. 26-32	**2. Patienten des hyalin-vaskulären Subtyps profitieren durch eine Behandlung mit Siltuximab, auch wenn sie den primären Endpunkt nicht erreichen.** **Anmerkung des G-BA** In seiner Nutzenbewertung vom 15.09.2014 merkt der G-BA an, dass die Ergebnisse für Patienten des hyalin-vaskulären Subtyps schlechter als für Patienten anderer Typen sind: „*Die Ergebnisse sind weitgehend stabil über verschiedene Subgruppen. Es zeigten sich jedoch schlechtere Ergebnisse für Patienten des hyalin-vaskulären Typs. Kein Patient des hyalin-vaskulären Typs in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreichte den primären Endpunkt. Patienten des hyalin-vaskulären Typs erreichten seltener als Patienten des gemischten oder plasmozytären Typs ein dauerhaftes Abklingen der Symptome oder ein Tumoransprechen. Ein Versagen der Behandlung trat häufiger bei Patienten des hyalin-vaskulären Typs auf als bei Patienten des gemischten oder plasmozytären Typs.“* **Stellungnahme Janssen-Cilag** Zwar konnte für die Subpopulation der hyalin-vaskulären Patienten der primäre Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ nicht erreicht werden, jedoch zeigen die im Folgenden präsentierten Daten, dass auch diese Patienten von einer Therapie mit Siltuximab profitieren. Des Weiteren wird im Folgenden dargelegt, dass es keine biologische Rationale für ein unterschiedliches	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

	Ansprechen der Subpopulationen gibt. Generell gilt es hierbei jedoch zu beachten, dass es sich bei der Subgruppe der hyalin-vaskulären Patientenpopulation nur um sehr wenige Patienten handelt (Siltuximab: 18 Patienten, Placebo: 8 Patienten). Eine präspezifizierte Stratifizierung (etwa eine stratifizierte Randomisierung) nach dem histologischen Typ der Erkrankung fand in der Studie nicht statt. Unter diesen Voraussetzungen sollte die Interpretation der Ergebnisse dieser Subgruppe generell mit Vorsicht vorgenommen werden. Der hyalin-vaskuläre Typ ist durch erweiterte Mantelzonen charakterisiert, die, ähnlich einer Zwiebelschale, aus konzentrischen Ringen aus kleinen Lymphozyten um die schmalen atrophischen Keimzentren bestehen, durchsetzt mit penetrierenden hyalinisierten Gefäßen und follikulären dendritischen Zellen (FDC). Im plasmozytären Subtyp sind die Keimzentren eher hyperplastisch als atrophisch und die interfollikuläre Region enthält Lagen von Plasmazellen und vaskulären Proliferationen. Das FDC-Netzwerk ist normal und die Lymphknoten-Architektur konserviert. Bei der gemischten Variante treten Eigenschaften beider Subtypen auf (Fajgenbaum et al., 2014). Gemäß aktueller Literatur ist die Bedeutung der verschiedenen Subtypen unklar, da es Berichte darüber gibt, dass Patienten von einem Subtyp zum anderen wechseln können, also bei aufeinanderfolgenden Biopsien unterschiedliche Subtypen aufwiesen. Weiterhin wurden bereits verschiedene Subtypen im gleichen Patienten an unterschiedlichen Stellen nachgewiesen (Fajgenbaum et al., 2014). Eine biologische Rationale für eine abweichende Wirkweise von Siltuximab in den beiden Subtypen der MCD ist somit auszuschließen und	

	die beobachteten Unterschiede sind eher auf die geringen Patientenzahlen in den Subgruppen zurückzuführen. In Tabelle 4 wird deutlich, dass die Effektschätzer für hyalin-vaskuläre Patienten stets in die gleiche Richtung zeigen wie in der Gesamtpopulation. Die Differenzen der Ansprechraten zwischen dem Siltuximab- und dem Placebo-Arm für die einzelnen Endpunkte wiesen dabei deutliche numerische Vorteile zugunsten von Siltuximab bei hyalin-vaskulären Patienten auf. Laut Prüfarzt zeigten 16,7% der hyalin-vaskulären Siltuximab-Patienten ein dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR). Den Endpunkt Tumoransprechen erreichten 22,2% der hyalin-vaskulären Siltuximab-Patienten. Kein hyalin-vaskulärer Placebo-Patient konnte einen dieser Endpunkte erreichen. Auch in der Gesamtpopulation konnte kein Placebo-Patient ein dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen erreichen. Lediglich ein Placebo-Patient (3,8%) erreichte ein Tumoransprechen; dieser gehörte der nicht-hyalin-vaskulären Subpopulation an. Ebenfalls kein Placebo-Patient erreichte ein dauerhaftes vollständiges Abklingen von Symptomen, weder in der hyalin-vaskulären Gruppe noch in der Gesamtpopulation, was jedoch für 3 hyalin-vaskuläre Patienten (16,7%) bzw. 13 Patienten aus der Gesamtpopulation (24,5%) im Siltuximab-Arm gezeigt werden konnte. Hinsichtlich des dauerhaften Abklingens von Symptomen (CR+PR) zeigten 6 (33,3%) hyalin-vaskuläre Patienten im Siltuximab-Arm ein Ansprechen, während hier lediglich ein Patient (12,5%) aus dem Placebo-Arm ansprach. Ein deutlicher Vorteil für Siltuximab bestand außerdem hinsichtlich des Endpunkts „≥15 g/L Anstieg im Hämo-	

globin“. Hier zeigten 42,9% der hyalin-vaskulären Siltuximab-Patienten ein Ansprechen, während kein Placebo-Patient dieser Gruppe ein Ansprechen zeigte. Hinsichtlich der medianen Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome (CR+PR) bei hyalin-vaskulären Patienten konnte im Placebo-Arm keine Schätzung durchgeführt werden, das Hazard Ratio ist jedoch wie auch in der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant. Das Hazard Ratio zur Untersuchung der medianen Zeit bis zum Therapieversagen ist für hyalin-vaskuläre Patienten vergleichbar mit dem für die Gesamtpopulation.

Auch die hyalin-vaskulären Patienten profitierten somit im Vergleich zu Placebo von einer Behandlung mit Siltuximab.

Tabelle 4: Ergebnisse der hyalin-vaskulären Population im Vergleich zur Gesamtpopulation hinsichtlich Wirksamkeitsendpunkten

Endpunkt	**Population**	**Placebo**	**Siltuximab**	**OR [95%-KI], p-Wert / RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert ggf. HR [95%-KI], p-Wert**
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) (Prüfarzt) n/N (%)	Hyalin-vaskuläre Population	0/8 (0)	3/18 (16,7)	3,84 [0,18; 83,44], 0,39 3,32 [0,19; 57,61], 0,41 0,17 [-0,06; 0,40], 0,16
	Gesamt-population	0/26 (0)	18/53 (34,0)	27,62 [1,59; 479,26], 0,0200 18,50 [1,16; 295,46], 0,0400 0,34 [0,20; 0;48], <0,00001

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Endpunkt	Population	Placebo	Siltuximab	OR [95%-KI], p-Wert / RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert ggf. HR [95%-KI], p-Wert
Tumor-ansprechen (CR+PR) (Prüfarzt) n/N (%)	Hyalin-vaskuläre Population	0/8 (0)	4/18 (22,2)	5,28 [0,25; 110,51], 0,28 4,26 [0,26; 70,96], 0,31 0,22 [-0,02; 0,46], 0,07
	Gesamt-population	1/26 (3,8)	20/53 (37,7)	15,15 [1,90; 120,62], 0,0100 9,81 [1,39; 69,15], 0,0200 0,34 [0,19; 0,49], <0,00001
Dauerhaftes Ab-klingen von Symptomen (CR+PR) n/N (%)	Hyalin-vaskuläre Population	1/8 (12,5)	6/18 (33,3)	3,50 [0,35; 35,37], 0,29 2,67 [0,38; 18,67], 0,32 0,21 [-0,11; 0,52], 0,20
	Gesamt-population	5/26 (19,2)	30/53 (56,6)	5,48 [1,79; 16,73], 0,0030 2,94 [1,29; 6,70], 0,0100 0,37 [0,17; 0,5800], 0,0003
Dauerhaftes voll-ständiges Abklin-gen von Sympto-men (CR) n/N (%)	Hyalin-vaskuläre Population	0/8 (0)	3/18 (16,7)	3,84 [0,18; 83,44], 0,39 3,32 [0,19; 57,61], 0,41 0,17 [-0,06; 0,40], 0,16
	Gesamt-population	0/26 (0)	13/53 (24,5)	17,67 [1,01; 309,98], 0,0495 13,50 [0,83; 218,61], 0,0700 0,25 [0,12; 0,37], 0,0001
Mediane Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome (CR+PR) in Tagen, Median (95% KI)	Hyalin-vaskuläre Population	NE (20, NE)	211,0 (88, NE)	HR: 2,056 (0,244; 17,324)
	Gesamt-population	22	33	HR: 0,72 [0,03;1,89], 0,5031

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Endpunkt	Population	Placebo	Siltuximab	OR [95%-KI], p-Wert / RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert ggf. HR [95%-KI], p-Wert
Mediane Zeit bis zum Therapieversagen in Tagen, Median (95% KI)	Hyalinvaskuläre Population	70,0 (23, 414)	206,0 (92, NE)	HR: 0,434 (0,166; 1,132)
	Gesamtpopulation	134	NE	HR: 0,40 [0,20; 0,78], 0,0067
≥15 g/L Anstieg im Hämoglobin n/N (%)	Hyalinvaskuläre Population	0/4 (0)	3/7 (42,9)	7,00 [0,27; 178,47], 0,24 4,38 [0,28; 68,06], 0,29 0,43 [-0,00; 0,86], 0,05
	Gesamtpopulation	0/11 (0)	19/31 (61,3)	35,88 [1,94; 664,68], 0,02 14,63 [0,96; 223,70], 0,05 0,61 [0,41; 0,82], <0,00001

CR: komplettes Ansprechen, HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht, PR: partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	In der Extensionsstudie CNTO328MCD2002 wurden Patienten aus den Studien C0328T03 und MCD2001 eingeschlossen. Bei der CNTO328MCD2002 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase IIb Studie im Rahmen derer die Sicherheit einer Langzeit-Behandlung mit Siltuximab erfasst wird. Die auf 5 Jahre angelegte Studie umfasst sowohl Patienten aus einer Phase I Studie (C0328T03) (Janssen, 2012) als auch Patienten aus der Phase II Studie MCD2001. In die Extensionsstudie wurden Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der vorangehenden Studie entweder bereits Siltuximab erhalten und keine Progression gezeigt hatten oder die Siltuximab-naiv waren. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren Daten zu 19 Patienten aus Studie C0328T03 verfügbar (siehe Abbildung 3). 10 dieser Patienten hatten eine MCD des hyalin-vaskulären Typs. Von den 19 Patienten erreichte einer ein komplettes Ansprechen und 11 Patienten erreichten ein partielles Ansprechen. Alle Patienten aus dieser Studie zeigten eine anhaltende Krankheitskontrolle, d.h. wiesen laut Einschätzung des Prüfarztes ein stabiles oder besseres Ansprechen auf die Behandlung auf. Die mediane anhaltende Krankheitskontrolle lag bei 540 Tagen. Kein Patient verstarb während der Studie. Auch diese Daten belegen, dass hyalin-vaskuläre Patienten von einer Behandlung mit Siltuximab profitieren.	

Table 2 Summary of Baseline Disease Characteristics; Treated Subjects in C0328T03 Who Moved to CNTO328MCD2002 (Study CNTO328MCD2002)

	Siltuximab
Analysis set: Subjects treated in C0328T03 who moved to CNTO328MCD2002	19
Subjects with newly diagnosed Castleman's disease[a]	7 (36.8%)
Histology[b]	
N	19
Hyaline vascular	10 (52.6%)
Plasmacytic	9 (47.4%)
Mixed	0
Undetermined	0
Disease type	
N	19
Unicentric	0
Multicentric	19 (100.0%)
HHV-8	
N	18
Positive	0
Negative	18 (100.0%)
Time from disease diagnosis to the first siltuximab administration (months)	
N	19
Mean (SD)	14.32 (22.397)
Median	4.84
Range	(1.3; 93.2)

[a] Subjects with newly diagnosed Castleman's disease are subjects who have not received any prior systemic therapy.
[b] Based on local pathology review.
Note: Baseline disease characteristics refer to disease characteristics collected in the C0328T03 study.

[TSIDEM02.rtf] [CNTO328\CNTO328MCD2002\DBR_IA\RE_IA\tsidem02.sas] 01FEB2013, 08:46

Abbildung 3: Baseline-Charakteristika der Patienten aus Studie C0328T03, die in die Extensionsstudie CNTO328MCD2002 eingetreten sind

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung Es gibt keine biologische Rationale für ein unterschiedliches Ansprechen der Subpopulationen. Betrachtet man die Daten des hyalin-vaskulären Subtyps genauer wird deutlich, dass auch diese Patienten im Vergleich zu Placebo von einer Behandlung mit Siltuximab profitieren. Zwar sind die Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahlen mit Vorsicht zu interpretieren, es kann jedoch festgestellt werden, dass alle Effektschätzer in die gleiche Richtung wie in der Gesamtpopulation zeigen. Die Differenzen zwischen den Ansprechraten sind teilweise sogar sehr deutlich zugunsten Siltuximab ausgeprägt. Auch die Langzeitdaten aus der Studie CNTO328MCD2002 belegen, dass hyalin-vaskuläre Patienten von einer Behandlung mit Siltuximab profitieren, da Patienten dieses Subtyps etwa 50% der Patienten in der Studie ausmachten und alle Patienten eine anhaltende Krankheitskontrolle zeigten, d.h. laut Einschätzung des Prüfarztes ein stabiles oder besseres Ansprechen auf die Behandlung aufwiesen.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

G-BA Bewertung, S. 52, Tabelle 18, S.54, Z. 12, S. 55, Z. 25-33	**3. Es gibt keine relevanten Signale hinsichtlich erhöhter Sicherheitsrisiken unter einer Behandlung mit Siltuximab** **Infektionen** Infektionen gehören zu den UE von besonderem Interesse bei der Behandlung mit Siltuximab. Auch der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung vom 15.09.2014 fest, dass UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aller NCI-CTCAE-Schweregrade bei Patienten im Siltuximab-Arm häufiger auftraten. **Stellungnahme Janssen-Cilag** Aufgrund der numerischen Häufung der Ereignisse werden die Infektionen im Folgenden genauer betrachtet, um ihre Relevanz für die Zusatznutzenbewertung einzuschätzen. Die Schweregrade nach CTCAE „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ beziehen sich auf die Ausprägung des UE und können Grade zwischen 1 und 5 annehmen (U.S. Department of Health and Human Services et al., 2010). Dabei ist zu beachten, dass nicht jeder Grad angemessen für jedes UE sein kann: • Grad 1: mildes UE: asymptomatisch oder milde ausgeprägte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung, eine Intervention ist nicht indiziert • Grad 2: moderates UE: minimale, lokale oder non-invasive Intervention indiziert, limitiert alters-angemessene instrumen-	Die Einwände wurden zur Kenntnis genommen und berücksichtigt. 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 Hus-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	tale ADL (Activity of daily living) • Grad 3: schweres oder medizinisch signifikantes UE, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes indiziert, Behinderung, limitiert die Selbstversorgung ADL • Grad 4: lebensbedrohliche Konsequenzen, eine dringende Intervention ist indiziert. • Grad 5: Tod assoziiert mit einem UE Die nachfolgenden Ereignisse traten jeweils einmalig im Siltuximab-Arm der Studie MCD2001 auf: Analabszess, Bronchitis, Infektion der unteren Atemwege, Sepsis, Tracheobronchitis und Bronchopneumonie. Abhängig von der Art des Ereignisses können sich Maßnahmen und Aufwand für Diagnostik und Therapie voneinander unterscheiden. Bei einer Anorektalen Infektion werden bereits ab einem Grad 1 lokale ggf. chirurgische Interventionen erforderlich sein, um die Ausbreitung der Infektion einzudämmen und eine Schmerzlinderung für den Patienten zu erzielen. Dem gegenüber stehen z. B. Infektionen der Atemwege, bei der mit einer oralen Intervention (antibiotische, antivirale oder antifungale Substanzen) ab einem Grad 2 begonnen wird. Diese Maßnahme kann je nach Verfassung des Patienten auch ambulant erfolgen. Eine Sepsis basierend auf einer vorherig lokalen Infektion ist immer ein lebensbedrohliches Erkrankungsbild und stellt ein UE vom Grad 4 dar, welches eine sofortige meist stationäre Therapieeinleitung erforderlich macht. Somit können die einzelnen Schweregrade (nach NCI-CTCAE im Studiensetting) verschiedene Interventionen nach sich ziehen, die	ten (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.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	der Patient unterschiedlich intensiv erlebt. In Tabelle 5 sind die Schweregrade der in der Studie MCD2001 berichteten unerwünschten infektiologischen Ereignisse (gemäß der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) aufgelistet. In dieser Darstellung wurden die Patienten mit einem oder mehreren infektionlogischen Ereignissen einfach gezählt. Wenn bei Ihnen im Verlauf der Studie mehrere Infektionen aufgetreten waren, wurden die Patienten nur jeweils dem höchsten Schweregrad zugeordnet. In der Studie MCD2001 entwickelten demnach 35 Patienten (66,0%) im Siltuximab-Arm und 9 Patienten (34,6%) im Placebo-Arm mindestens ein unerwünschtes infektiologisches Ereignis. Nach Adjustierung der Expositionszeit waren die Ereignisse in beiden Gruppen miteinander vergleichbar: pro Patientenjahr ergaben sich 1,24 Infektionen im Placebo-Arm und 1,46 Infektionen im Siltuximab-Arm. In beiden Behandlungsarmen war die überwiegende Zahl der Infektionen dem Grad 2 zuzuordnen. Im Siltuximab-Arm hatten neun Patienten (17,0% aller Patienten des Siltuximab-Arms) Infektionen des Grades 1, 21 Patienten (39,6%) hatten Infektionen des Grades 2 und bei fünf Patienten (9,4%) war mindestens eine aufgetretene Infektion vom Grad 3. **Infektionen höherer Schweregrade traten im Siltuximab-Arm nicht auf**. Im Placebo-Arm wies kein Patient als höchsten Grad den Grad 1 auf (Tabelle 5), d.h. alle Placebo-Patienten, die Grad 1 Infektionen hatten, wiesen noch weitere Infektionen höherer Schweregrade auf (s. a. Tabelle 6) und wurden entsprechend in der Kategorie des höchsten Schweregrads gezählt. Bei fünf (19,2% aller Patienten des Placebo-Arms) der insgesamt neun Patienten mit infektiologischen	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 Wirksamkeitsendpunkte („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.

Ereignissen im Placebo-Arm war mindestens eine der aufgetretenen Infektionen dem Grad 2 zuzuordnen und bei drei Patienten (11,5%) lag eine Grad 3 Infektion vor (Tabelle 5). Infektionen des Grades 4 traten nicht auf, ein Patient wies jedoch eine Infektion des höchsten Grads 5 auf, die zum Tode führte.

Tabelle 5: Anteil der Patienten aus der Studie MCD2001, bei denen unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet wurden sowie Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis, jeweils aufgetrennt nach NCI-CTCAE-Schweregraden. Jeder Patient wurde einfach gezählt und dem **höchsten aufgetretenen Schweregrad** zugeordnet.

NCI-CTCAE-Grad	**1**	**2**	**3**	**5**	**Alle**
Placebo (n=26)					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	5 (19,2%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)	**9 (34,6%)**
Infektionen der oberen Atemwege	-	3 (11,5%)	1 (3,8%)	-	**4 (15,4%)**
Nasopharyngitis	1 (3,8%)	-	-	-	**1 (3,8%)**
Siltuximab (n=53)					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (17,0%)	21 (39,6%)	5 (9,4%)	-	**35 (66,0%)**
Infektionen der oberen Atemwege	2 (3,8%)	17 (32,1%)	-	-	**19 (35,8%)**
Nasopharyngitis	6 (11,3%)	2 (3,8%)	-	-	**8 (15,1%)**

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: System-Organklasse

	Infektionen vom Grad 3 oder höher wurden mit 15,4% der Patienten numerisch häufiger im Placebo-Arm berichtet als unter einer Siltuximab-Behandlung (9,4%) (Tabelle 5). Auch adjustiert auf die Patientenjahre lag die Rate mit 0,11 Infektionen pro Patientenjahr im Siltuximab-Arm **niedriger als im Placebo-Arm**, in dem sich 0,26 Infektionen pro Patientenjahr ergaben. Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) waren auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) die häufigsten Ereignisse, wobei auch hier im Siltuximab-Arm die Rate mit 4 Patienten (7,5%) mit insgesamt 5 Infektionen numerisch niedriger lag als in der Placebo-Gruppe (3 Patienten [11,5%] mit insgesamt 3 Infektionen) lag. Pro Patientenjahr ergaben sich 0,20 als SAE eingestufte Infektionen im Placebo-Arm und 0,08 Infektionen im Siltuximab-Arm. Am häufigsten wurden Infektionen der oberen Atemwege berichtet, die bei 19 Patienten (35,8%) im Siltuximab-Arm und bei 4 Patienten (15,4%) im Placebo-Arm auftraten. Im Siltuximab-Arm war keine dieser Infektionen schwerer als Grad 2, im Placebo-Arm war eine der Infektionen als Grad 3 eingestuft. Infektionen höheren Grades wurden nicht berichtet. Eine Nasopharyngitis wurde nur bei einem Patienten im Placebo-Arm und bei 8 Patienten im Siltuximab-Arm berichtet, alle Fälle von Nasopharyngitis waren dem Grad 1 oder 2 zuzuordnen und damit mild (s. Tabelle 5). Bei Betrachtung aller Ereignisse, d.h. Patienten, bei denen mehrere Infektionen auftraten wurden auch mehrfach gezählt (Tabelle 6), waren 21,1% aller aufgetretenen Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) im Placebo-Arm vom Grad 3 oder 5 (Grad 4 Ereignisse wurden nicht berichtet) während im Siltuximab-Arm lediglich 7,8%	

der Ereignisse dem Grad 3 zuzuordnen waren; Ereignisse vom Grad 4 oder 5 wurden gar nicht berichtet .

Tabelle 6: NCI-CTCAE-Schweregrade der in der Studie MCD2001 berichteten unerwünschten Ereignisse, die der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zuzuordnen waren, sowie die Schweregrade der Infektionen der oberen Atemwege und der Nasopharyngitis-Fälle. Jedes Ereignis wurde gezählt, **Patienten mit mehreren Ereignissen wurden mehrfach gezählt**.

NCI-CTCAE-Grad	**1**	**2**	**3**	**5**	**Alle**
Placebo (n=26)					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (26,3%)	10 (52,6%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	**19**
Infektionen der oberen Atemwege	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	-	**6**
Nasopharyngitis	1 (100,0%)	-	-	-	**1**
Siltuximab (n=53)					
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (37,8%)	49 (54,4%)	7 (7,8%)	-	**90**
Infektionen der oberen Atemwege	8 (26,7%)	22 (73,3%)	-	-	**30**
Nasopharyngitis	6 (75,0%)	2 (25,0%)	-	-	**8**
NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: System-Organklasse					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	Dauer der Infektionen In Tabelle 7 ist die Dauer der in der Studie MCD2001 berichteten UE, die der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zuzuordnen waren, aufgelistet. Es wurde jeweils die schwerste Infektion jedes Patienten berücksichtigt, bei mehreren Infektionen des gleichen Schweregrads die zuerst aufgetretene Infektion. Die UE waren in beiden Behandlungsarmen überwiegend von **kurzer Dauer**. Im Siltuximab-Arm waren die unter dieser SOC erfassten Ereignisse bei 62,9% der Patienten bereits binnen zwei Wochen abgeklungen, bei 80,0% nach höchstens vier Wochen. Bei nur 11,4% der Patienten dauerten die Infektionen länger als vier Wochen. Für 8,6% der Patienten lagen keine Informationen vor. Im Placebo-Arm waren 55,5% der UE dieser SOC nach zwei Wochen abgeklungen, 11,1% der Ereignisse dauerten länger als vier Wochen, für die übrigen Ereignisse (33,3%) lagen keine Informationen zur Dauer der Behandlung vor. Infektionen der oberen Atemwege waren in beiden Behandlungsarmen überwiegend von kurzer Dauer (eine Dauer von bis zu einer Woche hatten 52,6% der Patienten im Siltuximab-Arm und 50,0% der Patienten im Placebo-Arm). Unter Siltuximab-Behandlung hatten 15,8% (3 Patienten) mindestens ein Ereignis, das länger als vier Wochen dauerte, im Placebo-Arm war es ein Patient (25,0%). Auch die unter Siltuximab-Behandlung aufgetretenen Fälle von Nasopharyngitis dauerten bei 50,0% der Patienten nicht länger als	

zwei Wochen, nur zwei Patienten (25,0%) hatten eine Dauer von mehr als vier Wochen. Unter Placebo gab es nur einen Patient mit Nasopharyngitis; diese dauerte ebenfalls länger als vier Wochen (100,0%).

Die UE unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren in der Regel durch die Gabe von antibiotischen, antiviralen oder antifungalen Substanzen behandelbar.

Tabelle 7: Anteil der Patienten mit Ereignissen aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie mit Infektionen der oberen Atemwege und mit Nasopharyngitis-Fällen, gruppiert nach der Dauer der schwersten aufgetretenen Infektion. Hatten die Patienten mehrere Ereignisse des gleichen Schweregrads, wurde die Dauer des zeitlich ersten Ereignisses berichtet.

Alle Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Dauer (Wochen)	**Placebo (N=9)**		**Siltuximab (N=35)**	
	n	**%**	**n**	**%**
fehlende Information	3	33,3	3	8,6
≤1	3	33,3	14	40,0
>1 und ≤2	2	22,2	8	22,9
>2 und ≤3	0	0,0	2	5,7
>3 und ≤4	0	0,0	4	11,4
>4	1	11,1	4	11,4

Infektionen der oberen Atemwege

Dauer (Wochen)	Placebo (N=4)		Siltuximab (N=19)	
	n	%	n	%
≤1	2	50,0	10	52,6
>1 und ≤2	1	25,0	4	21,1
>2 und ≤3	0	0,0	2	10,5
>3 und ≤4	0	0,0	0	0,0
>4	1	25,0	3	15,8

Nasopharyngitis

Dauer (Wochen)	Placebo (N=1)		Siltuximab (N=8)	
	n	%	n	%
fehlende Information	0	0,0	1	12,5
≤1	0	0,0	2	25,0
>1 und ≤2	0	0,0	2	25,0
>2 und ≤3	0	0,0	1	12,5
>3 und ≤4	0	0,0	0	0,0
>4	1	100,0	2	25,0

SOC: System-Organklasse

G-BA-Bewertung S. 36, Z. 33-47	**Unerwünschte Ereignisse (Time-to-Event-Analysen)** **Anmerkung des G-BA** Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung vom 15.09.2014 zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse an: *„Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der pU analysierte und berichtete diejenigen UE, die vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation während der verblindeten Behandlungsphase auftraten bzw. auch danach bei einem wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. UE von besonderem Interesse wurden benannt. Den unterschiedlich langen Expositionszeiten in den Behandlungsgruppen wurde durch den Vergleich der Inzidenz von UE bezogen auf Patientenjahre Rechnung getragen.“* **Stellungnahme Janssen-Cilag** Die mediane Behandlungsdauer betrug im Placebo-Arm 152,0 Tage und im Siltuximab-Arm 375,0 Tage. Um die Ergebnisse der UE im Hinblick auf die unterschiedlichen Behandlungsdauern mit noch weiteren Daten zu hinterlegen, wurden von Janssen-Cilag Time-to-Event-Analysen durchgeführt, die es ermöglichten, Hazard Ratios zu berechnen. Dies wurde für die Gesamtrate von UE, SUE, Todesfälle, UE des NCI-CTCAE-Schweregrades ≥3, UE die zum Therapieabbruch führten und SUE des Grades ≥3 untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Tabelle 8: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für Sicherheitsendpunkte

Endpunkt	**Gesamt Ereignisse**	**Anzahl der Ereignisse**		**HR [LL; UL]**	**p-Wert**	**Mediane Zeit bis UE (Monate)**	
		SIL (n=53)	**PL (n=26)**			**SIL**	**PL**
Zeit bis zu einem UE jeglicher Art	78	53	25	1,003 [0,621; 1,621]	0,9887	4,97 [2,72; 6,23]	4,03 [2,33; 6,26]
Zeit bis zu einem SUE	17	12	5	1,244 [0,438; 3,531]	0,6823	[;]	[;]
Zeit bis zu einem UE, das zum Tod führte*	1	0	1	0 [0	0,9977	[;]	[;]
Zeit bis zu einem UE mit Grad ≥3	39	25	14	0,771 [0,399; 1,492]	0,4404	29,8 [7,28;]	7,98 [3,77;]
Zeit bis zu einem UE, das zum Therapieabbruch führte	22	12	10	0,549 [0,237; 1,271]	0,1613	[;]	[8,23;]
Zeit bis zu einem SUE mit Grad ≥3	14	10	4	1,277 [0,4; 4,072]	0,6799	[29.8;]	[;]

* Da nur ein Patient verstorben ist, ist dieses Modell instabil
HR: Hazard Ratio; LL: Lower Limit; PL: Placebo; UE: unerwünschte Ereignis; UL: Upper Limit; SIL: Siltuximab; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	Es kann hinsichtlich keines betrachteten Endpunkts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden. In der Studie bestand hinsichtlich der Zeit bis zu einem UE, welches zum Therapieabbruch führte, gemäß Hazard Ratio sogar ein numerischer Vorteil für die Siltuximab-Gruppe. Dies weist auf eine gute Tolerierbarkeit der UE, die unter Siltuximab auftraten, hin, da hier das Risiko eines Therapieabbruchs geringer war als unter Placebo. Für die Analyse der Zeit bis zu einem UE welches zum Tod führt kann kein aussagekräftiger Effektschätzer berechnet werden, da lediglich ein Patient (im Placebo-Arm) verstorben ist.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

		Placebo					
MedDRA SOC	Typ	Alle Grade	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Alle	UE jeglicher Art	273	156 (57.1%)	90 (33.0%)	21 (7.7%)	4 (1.5%)	2 (0.7%)
	SUE	89	49 (55.1%)	31 (34.8%)	5 (5.6%)	2 (2.2%)	2 (2.2%)
	UE, welches zum Tod führt	16	9 (56.3%)	5 (31.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)
	UE mit Grad >=3	27	0 (0.0%)	0 (0.0%)	21 (77.8%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)
	UE, welches zum Therapie-abbruch führt	122	62 (50.8%)	43 (35.2%)	14 (11.5%)	3 (2.5%)	0 (0.0%)
	SUE mit Grad ≥3	9	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (55.6%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
		Siltuximab					
MedDRA SOC	Typ	Alle Grade	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Alle	UE, jeglicher Art	948	598 (63.1%)	280 (29.5%)	65 (6.9%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	SUE	299	142 (47.5%)	113 (37.8%)	40 (13.4%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
	UE, welches zum Tod führt	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)
	UE mit Grad >=3	70	0 (0.0%)	0 (0.0%)	65 (92.9%)	5 (7.1%)	0 (0.0%)
	UE, welches zum Therapie-abbruch führt	186	85 (45.7%)	69 (37.1%)	30 (16.1%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)
	SUE mit Grad ≥3	44	0 (0.0%)	0 (0.0%)	40 (90.9%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)

SOC: System-Organklasse; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Abbildung 4: Unerwünschte Ereignisse differenziert nach Art des unerwünschten Ereignisses und NCI-CTCAE-Schweregrad (alle unerwünschten Ereignisse wurden gezählt)

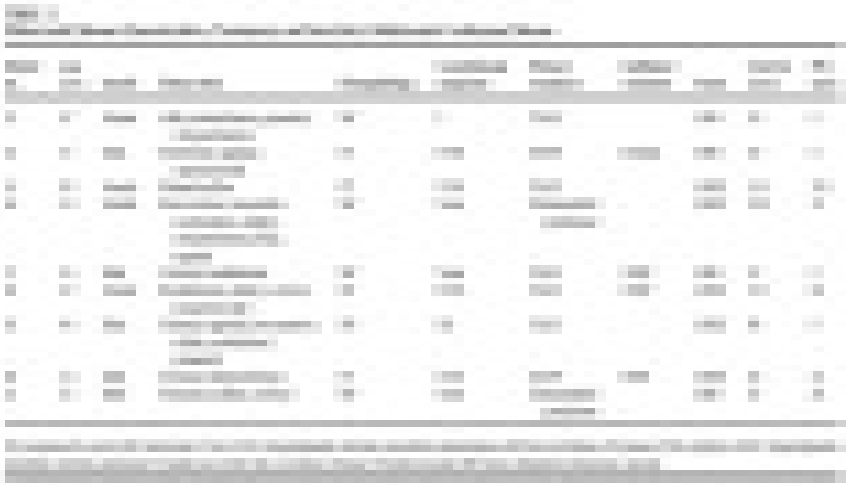
	Abbildung 4 zeigt die Schweregrade aller aufgetretenen UE. Dabei wurde zwischen der Art des UE differenziert. Diese Daten zeigen, dass der deutliche Großteil aller unter Siltuximab aufgetretenen UE von den eher milden Graden 1 und 2 war. Grad 4 Ereignisse traten nur sehr selten auf. Grad 5 Ereignisse traten unter Siltuximab-Behandlung gar nicht auf, während es im Placebo-Arm 2 Ereignisse dieses Grades gab. **Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung** Die Ergebnisse zeigen, dass in der Studie MCD2001 insgesamt zwar mehr Infektionen unter Siltuximab-Behandlung als unter Placebo auftraten, diese Infektionen aber zum größten Teil milden Grades waren. Im Placebo-Arm traten insgesamt weniger Infektionen auf, diese waren aber häufig schwerer eingestuft. Schwerwiegende Infektionen traten ebenfalls im Placebo-Arm numerisch häufiger auf. Die Infektionen waren in beiden Behandlungsarmen überwiegend von kurzer Dauer und in den meisten Fällen mit gängigen Antiinfektiva behandelbar. Eine Relevanz von Infektionen in Bezug auf den Zusatznutzen lässt sich daher nicht ableiten. Um die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen wurden Time-to-Event-Analysen zu unerwünschten Ereignissen durchgeführt. Diese Analysen zeigten keine Unterschiede in der Zeit bis zum ersten Auftreten unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen. Es gibt daher keine Hinweise auf ein erhöhtes Sicherheitsrisiko unter einer Behandlung mit Siltuximab. Dies zeigt auch die differenzierte Betrachtung aller	

	unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad, wonach der Großteil aller unerwünschten Ereignisse unter Siltuximab von mildem Grad war.	
IQWiG-Bewertung, S. 5ff.	**4. Ableitung der Patientenzahl** **Anmerkung IQWiG** Im Bericht des IQWiG sind auf Seite 5 die folgenden Anmerkungen zu lesen: *„Zum einen sind nicht alle Angaben in der vom pU zitierten Literatur zu finden. Insbesondere die Angaben zum medianen Überleben sind nicht zutreffend. Zum anderen haben die zitierten Publikationen Schwächen.* *Robinson et al. (2014) [5] stellt Daten von 2 US-amerikanischen Zentren dar. Die Repräsentativität ist somit selbst für die USA unklar. Auch ist nicht nachzurechnen, wie die Autoren auf die 10-Jahres-Prävalenz mit 0,65 bis 2,4 Fällen pro 1 Mio. Einwohner und die Inzidenzrate mit 0,15 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Einwohner kommen. Auch die Übertragung auf Deutschland (bspw. Altersadjustierung der Angaben) wird nicht diskutiert.* *In Zhu et al. (2013) [7] gibt es keine Angaben zum medianen Überleben. Die Angabe von 34 Monaten ist das mediane Follow-up. Abgesehen davon umfasst diese Publikation, die retrospektiv Fälle der Jahre 2004 bis 2012 an einem chinesischen Krankenhaus dokumen-*	

	tiert, nur 10 Patienten. Laut Chronowski et al. (2001) [8], einer Studie mit 9 Patienten mit MCD, leben noch alle Patienten bei einer mittleren Nachbeobachtung von 65 Monaten. Bei Herrada et al. (1998) [9] schließlich werden Daten eines texanischen Zentrums der Jahre 1977 bis 1995 zitiert. Abgesehen vom Alter dieser Daten wird dort auf Angaben zum medianen Überleben aus 3 Publikationen des Jahres 1985 weiter verwiesen; die zusammenfassende Darstellung in einer Tabelle mit weiteren Patienten ist aber nicht nachvollziehbar. *Abgesehen davon, dass also die vom pU zitierten Quellen seine Annahmen zum medianen Überleben nicht stützen, ergibt sich aus den neueren Publikationen ein anderes Bild: Nach Robinson et al. (2014) [5] leben bei einem medianen Follow-up von 35 Monaten und 2 Jahren durchgehender Dokumentation in den Patientenakten 92 % der 59 Patienten mit MCD. Auch bei Talat und Schulte (2011) [10], einem systematischen Review, ergibt sich ein medianes Überleben von länger als 36 Monaten. In dieser Publikation sind von den 384 Patienten mit MCD ohne HIV nach 36 Monaten 45,4 % verstorben; es leben also noch mehr als 50 %. Nach 5 Jahren Beobachtung leben nach Dispenzieri et al. (2012) [11] noch 65 % der 60 Patienten mit MCD.* *Um die Teilmenge der Patienten mit MCD zu berechnen, die weder HIV- noch HHV-8-positiv sind, greift der pU auf Werte aus Robinson et al. (2014) [5] und Talat und Schulte (2011) [10] zurück. Bei Robinson et al. (2014) [5] sind die absoluten Zahlen der Patienten ohne HIV (85 %) und HHV-8 (83 %) identisch. Daraus lässt sich nicht ableiten, wie groß die Schnittmenge von Patienten ist, die für beide Viren negativ sind. Die Annahme des pU, dass die Viren unabhängig*	

	voneinander auftreten und daher ihre Anteile multiplikativ verknüpft werden können, wurde nicht begründet. Der Unterschied von 2 Prozentpunkten ergibt sich vielmehr daraus, dass die Grundgesamtheit bei HIV um einen Patienten größer ist." **Stellungnahme Janssen-Cilag** In Zhu et al. (2013) wird auf S. 2 zwar ein – wie vom IQWiG korrekterweise angemerkt - medianes Follow-up von 34 Monaten angegeben, allerdings wird an späterer Stelle in der Publikation, auf Seite 7, auch auf ein medianes Überleben von 34 Monaten verwiesen. (vgl. […] and the median survival of the nine patients was longer than reported in the previous studies (34 months vs. 19 months) […]) Somit liegt hier der besondere Fall einer zufällig identischen Angabe von medianem Follow-up und medianem Überleben vor, der in beiden Fällen 34 Monate beträgt. Damit sind die von Janssen-Cilag im Dossier gemachten Angaben, dass nach Zhu et al. (2013) das mediane Überleben 34 Monate beträgt, korrekt dargestellt. Weiterhin werden vom IQWiG die Studien von Chronowski et al. (2001) sowie Herrada et al. (1998) aufgegriffen, die in der Publikation von Zhu et al. mit einem medianen Überleben von 19 Monaten zitiert werden (vgl. Zhu et al. (2013) S. 7). Bezüglich der Publikation von Chronowski et al. (2001)wird vom IQWiG argumentiert, dass bei dem angegebenen medianen Follow-up von 65 Monaten alle Patienten noch leben und somit das mediane Überleben mehr als 65 Monate betragen muss. Diese Annahme lässt sich nach Ansicht von Janssen-Cilag weder eindeutig dem Text noch der aufgeführten Ta-	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. 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,

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	bellen entnehmen. Die in Table 3 der Publikation (vgl. Tabelle 9) ausgewiesenen Angaben zum Überleben der Patienten machen ersichtlich, dass ein Patient sogar bereits nach 12 Monaten verstorben ist. Somit können gar nicht alle neun Patienten zum Zeitpunkt des medianen Follow-up von 65 Monaten noch am Leben sein. Tabelle 9: Angaben zum Überleben der Patienten in (Chronowski et al., 2001)  Hinsichtlich der vom IQWiG geäußerten Kritik in Bezug auf Herrada et al. (1998), dass die in dieser Publikation tabellarisch dargestellten Angaben nicht transparent abgebildet wurden, kann entgegen gehalten werden, dass in Table 3 der Publikation von Herrada et al. (1998) eindeutig 19 Monate für das mediane Überleben ausgewiesen werden. Die Darstellung in der Tabelle bezieht sich auf Angaben aus 10 Publikationen, deren Referenzierung auf S. 661 oben aufgeführt	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.

	ist. Der Tatsache, dass die Ableitung dieser in Table 3 der Publikation ausgewiesenen 19 Monate für den Leser dennoch nicht transparent abgebildet ist, wird von Janssen-Cilag zugestimmt. Des Weiteren wird vom IQWiG auf die beiden Publikationen Robinson et al. (2014) und Talat und Schulte (2011) verwiesen, die vom IQWiG zur Ableitung des medianen Überlebens herangezogen werden. Vom IQWiG wird angeführt, dass laut Robinson et al. (2014) bei einem medianen Follow-up von 35 Monaten und 2 Jahren durchgehender Dokumentation in den Patientenakten 92% der 59 Patienten mit MCD noch leben. Diese Angabe berücksichtigt jedoch nicht, dass von der gesamten Anzahl der 59 Patienten auch Patienten mit HIV- und HHV8-Koinfektion eingeschlossen werden. Somit entsprechen die vom IQWiG aufgegriffenen Patienten (n=59) nicht der für Siltuximab relevanten Zulassungspopulationen (diese umfasst HIV-und HHV8-negative MCD-Patienten nicht). Für die 59 Patienten ist nur für 41 Patienten der HIV-Status bekannt; 35 Patienten sind HIV-negativ, 6 Patienten HIV-positiv. Somit müsste die Ermittlung des medianen Überlebens auf die 35 HIV-negativen Patienten ausgerichtet sein (vgl. Tabelle 10). Dazu finden sich jedoch keine präzisen Angaben in der Publikation, so dass diese Referenz von Janssen-Cilag im Dossier nicht zur Ermittlung des medianen Überlebens herangezogen worden ist.	

Tabelle 10: Anzahl HIV-und HHV8-positiver Patienten (Auszug aus Tabelle 1 der Publikation von Robinson et al. (2014))

	FHRC–Gesamt (N=28)	**FHCRC-Catchment (N = 14)**	**Mayo–Gesamt (N = 31)**	**Mayo-Catchment (N = 6)**	**Studie Gesamt (N = 59)**
HIV-Status, n (%)					
Negativ	23 (82,1)	12 (85,7)	12 (42,9)	3 (50,0)	35 (62,5)
Positiv	4 (14,3)	2 (14,3)	2 (7,1)	0 (0,0)	6 (10,7)
NA	1 (3,6)	0 (0,0)	14 (50,0)	3 (50,0)	15 (26,8)
HHV8-Status, n (%)					
Negativ	23 (82,1)	12 (85,7)	12 (42,9)	3 (50,0)	35 (62,5)
Positiv	5 (17,9)	2 (14,3)	2 (7,1)	0 (0,0)	7 (12,5)
NA	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (50,0)	3 (50,0)	14 (25,0)

FHCRC: Fred Hutchinson Cancer Research Center, HIV; Humanes Immundefizienzvirus; HHV8: Humanes Herpesvirus 8, NA: nicht verfügbar (not available)

Die vom IQWiG vorgenommene Äußerung zu den Angaben in der Publikation von Talat und Schulte (2011) kann von Janssen-Cilag ebenfalls nicht geteilt werden. Die Überlegungen des IQWiG übersehen, dass die von ihm ausgewiesene Patientenpopulation (n=384) nicht - wie vom IQWiG angegebenen - ausschließlich MCD-

Patienten ohne HIV umfassen. Vielmehr wurden auch Patienten mit UCD eingeschlossen, bei denen einfach davon ausgegangen wurde, dass der HIV-Status negativ sei, ohne diesen zu überprüfen (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Zusammensetzung der Patientenpopulation aus Talat und Schulte (2011)

Table 3. Nosological classification of Castleman's disease, associated conditions, and outcome

		n = 416					Associated conditions n = 416				n = 166	n = 416
Class (entity)	n of patients n (%)	Centricity, UCD %	HV, %	Gender, male %	Systemic symptoms, %	Age, <37 yrs	KS, %	PNP, %	POEMS, %	Lymphoma, %	3-yr DFS (n = 166)	Overall outcome: variable follow-up intervals (n = 416)
I (UCD-HV)	206 (49.5)	100	100.0	39.8	75.2	64.6	0.5	2.4	0.5	1.0	$92.3^{aII, bIII, bIV}$	$96.1^{aII, bIII, bIV}$
II (other)	94 (22.6)	81.9	18.1	51.1	88.3	50.0	2.1	0	3.2	4.3	$78.8^{aI, aIII, aIV}$	$89.4^{aI, aIII, bIV}$
III (MCD-PC)	84 (20.2)	0	0	65.5	88.1	23.8	8.3	0	3.6	9.5	$45.7^{bI, aII, n.s.IV}$	$72.6^{bI, aII, n.s.IV}$
IV (HIV⁺)	32(7.7)	0	18.5	90.6	96.9	34.4	59.3	0	0	9.4	$27.8^{bI, aII, n.s.III}$	$56.3^{bI, bII, n.s.III}$
Overall I–III	384 (92.3)	73.7	58.1	46.6	81.2	52.1	2.6	1.3	1.8	3.6	78.4	89.3
Overall I–IV	416 (100.0)	68.0	53.6	50.0	82.5	50.7	7.0	1.2	1.7	4.1	72.9	86.7
Difference by class	Sign.	Sign.	Sign.	Sign.	Sign.	Sign.	Sign.	n.s.	n.s.	Sign.	Sign.	Sign.

Superscript letters indicate a significant difference—$^{a}p < 0.01$ or < 0.001; $^{b}p < 0.0001$; $^{n.s.}$not significant—compared with the other classes. For example, $90\%^{aII, bIII, bIV, bV}$ indicates a significant difference in outcome between this class and class II at $p < .01$ and classes III and IV each at $p < .0001$.
Abbreviations: DFS, disease-free survival; HV, hyaline vascular; KS, Kaposi's sarcoma; MCD, multicentric disease; PC, plasma cell; PNP, paraneoplastic pemphigus; POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes; UCD, unicentric disease.

Folglich werden auch in dieser Publikation keine präzisen Angaben zum medianen Überleben vorgenommen, die sich explizit auf die Zulassungspopulation von Siltuximab beziehen. Aus diesem Grund wurde diese Publikation von Janssen-Cilag ebenfalls weder im Dossier noch für im Nachhinein vorzunehmende Kalkulationen berücksichtigt.

Bezüglich der Kritik des IQWiG, dass Janssen-Cilag keine Begründung für die Annahme, dass die Viren (HIV und HHV8) unabhängig

	voneinander auftreten, vorgenommen hat und damit die Anteile nicht multiplikativ verknüpft werden können, sei darauf hingewiesen, dass keine Daten bzw. Angaben zur Schnittmenge verfügbar sind und Janssen-Cilag bei der Ableitung der epidemiologischen Kennzahlen für den deutschen Versorgungskontext dementsprechend davon ausgegangen ist, dass keine Überschneidung gegeben ist. Auf die vom IQWiG angemerkte schwache Evidenzlage der Publikationen wurde von Janssen-Cilag bereits im Dossier verwiesen. Es wird an dieser Stelle noch einmal darauf aufmerksam gemacht, dass aufgrund dieser sehr seltenen Erkrankungsform kaum Literatur zu epidemiologischen Daten verfügbar ist und damit auch auf evidenzschwache Publikationen zurückgegriffen werden muss. Aus diesen Gründen wurden auch für die Ableitung der Prävalenz und Inzidenz literarische Angaben, die sich auf die USA beziehen, berücksichtigt, da keinerlei Publikationen für den deutschen Versorgungskontext zu identifizieren waren. Die zum Ausdruck gebrachte Kritik hinsichtlich der Evidenzlage und des Alters der herangezogenen Publikationen ist für Janssen-Cilag nachvollziehbar, da Janssen-Cilag selbst in seinem Dossier auf diese bestehenden Mängel hingewiesen hat. Da die herangezogenen Referenzen jedoch die einzig verfügbaren Quellen zur Ableitung von epidemiologischen Maßzahlen sind, werden diese trotz der bestehenden Mängel herangezogen. Um die im Dossier vorgenommenen Angaben weiter zu untermauern, wurde von Janssen-Cilag eine weitere eingehende Sichtung der vorliegenden Literatur durchgeführt, um zusätzliche Angaben zum medianen Überleben zu identifizieren. Durch diese zusätzliche Lite-	

	ratursichtung wurde die bereits in Modul 3 angeführte Publikation von Casper (2005) identifiziert, die eine Spanne von 14 bis 30 Monaten für das mediane Überleben ausweist (vgl. Seite 9 Casper (2005)). Damit werden die bisherigen von Janssen-Cilag vorgenommenen Angaben bestätigt. **Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung** Die von Janssen-Cilag verwendeten Angaben zum medianen Überleben sind korrekt aus der vorliegenden Literatur übernommen worden. Durch die erneute Sichtung der vorliegenden Literaturidentifizierte Publikation von Casper (2005) wird die im Dossier zugrunde gelegte Spanne von 19 bis 34 Monaten für das mediane Überleben weiter gestärkt. **Es ergeben sich somit keine Abweichungen hinsichtlich der von Janssen-Cilag ermittelten Unter- und Obergrenzen der für Deutschland berechneten jährlichen Patientenpopulation (118-744).**	
S. 6 ff.	**5. Kostenkalkulation für die GKV** **Anmerkung IQWiG** Im Bericht des IQWiG sind auf Seite 6 ff. die folgenden Anmerkungen zu lesen: *„ […] Der pU setzt ein Durchschnittsgewicht von 70 kg an, das aber in der vom pU genannten Quelle nicht zu finden ist. Laut Mikrozensus beträgt das Durchschnittsgewicht in Deutschland 75,6 kg [12]. Damit ist der Verbrauch pro Gabe durchschnittlich 831,6 mg. Das*	

	entspricht 2 Packungen zu 400 mg und einer Packung zu 100 mg pro Gabe“ Im Bericht des IQWiG sind auf Seite 7 unter Punkt 3.2.4 die folgenden Anmerkungen zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu lesen: *„ […] In den Folgejahren würden sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen leicht reduzieren, da die Fachinformation die Kontroller der Blutwerte nur noch im Abstand von 3 Gaben empfiehlt, während im ersten die Blutwerte vor jeder Gabe kontrolliert werden sollten. Ein weiterer minimaler Unterschied ergibt sich, wenn für die entsprechenden Blutwerte abweichend vom pU EBM-Ziffer 32122 angesetzt wird.“* **Stellungnahme Janssen-Cilag** Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beruht auf der Annahme der Defined Daily Dose (DDD), die entweder international durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder national vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) festgelegt wird (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.3.2 des Nutzendossiers zu Siltuximab). Für Siltuximab wurde bisher keine DDD festgelegt, weder durch die WHO noch durch das WIdO. Für die Festlegung einer DDD wurden vom WIdO Grundannahmen getroffen. Zur Ermittlung einer DDD auf Körpergewichts-basierten Dosierungen gilt das Durchschnittsgewicht eines Patienten von 70 kg. In der offiziellen anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Klassifikation des WIdO wird hierzu das Folgende geschrie-	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. Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2014). 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. Hieraus ergeben sich bei 17 Zyklen/Jahr nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Jahrestherapiekosten von 126 273,62€

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	ben: „Bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Körpergewicht (KG), wird für einen Erwachsenen ein Gewicht von 70 kg angenommen (WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK, 2013).“ Somit ist Janssen-Cilag bei der Ermittlung der DDD von Siltuximab zu Recht von einem KG von 70 kg ausgegangen, lediglich die Bequellung ist hier missverständlich erfolgt. Die im Nutzendossier für Siltuximab angegebene Quelle führt auf die Homepage des WIdO und damit zu der dort angegebenen Information zur ATC-Klassifikation. Sie führte somit nicht unmittelbar auf das zugrunde gelegte pdf-Dokument, aus welchem die oben angeführte Information zur Festlegung der DDD und die dafür herangezogene Annahme von 70 kg pro Patient basieren. Anbei findet sich die aktualisierte Quelle, in welchem die von Janssen-Cilag zugrunde gelegten Annahmen dargelegt sind (WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK, 2013). Die Bezugnahme des IQWiG auf den „Mikrozensus“ zur Ermittlung des Durchschnittsgewichtes in Deutschland lässt außer Acht, dass die Berechnung von DDD im nationalen Rahmen dem WIdO obliegt. Die Heranziehung von Haushaltsbefragungen in der deutschen Bevölkerung steht der Zugrundelegung einheitlicher und langfristig unveränderter Grundannahmen entgegen, durch die die Vergleichbarkeit von Klassifikationen gewährleistet werden kann. Die von Janssen-Cilag im Dossier dargestellten Berechnungen wurden auf die vom IQWiG angemerkten Kritikpunkte (Anzahl der Zyklen, zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen) überprüft und eine	pro Patient.

	dementsprechende Neuberechnung vorgenommen. **Neuberechnung Jahrestherapiekosten** Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt anhand von 17,33 Behandlungszyklen mit einer Dosis von 770 mg je Anwendung (11 mg/kg/KG, ausgehend von einem durchschnittlichen KG von 70 kg) (WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK, 2013), d.h. 2 x 400 mg Siltuximab je Anwendung. Ausgehend von den Arzneimittelkosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Sylvant® 400 mg, N1, 1 Stück, in Höhe von 3.297,90 € ergeben sich 6.595,80 € je Patient je Anwendung und damit bei 17,33 Behandlungszyklen 114.305,21 €. Hinzuzurechnen sind die Kosten in Höhe von 17,00 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Infusionstherapie (Ziffer 02101 EBM) und Erhebung der hämatologischen Parameter (Ziffer 32122 EBM, Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren). Bei 17,33 Behandlungszyklen ergeben sich damit 294,61 €. Nach den o.a. berechneten Arzneimittelkosten i.H.v. 114.305,21 € sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 294,61 € ergeben sich gesamte Jahrestherapiekosten in Höhe von 114.599,82 € pro Patient.	

Tabelle 12: Neuberechnung der Jahrestherapiekosten

Jahrestherapiekosten pro Patient in €	114.599,82 € (114.305,21 € + 294,61 €)
Gesamt (118 Patienten)	13.522.778 €
Gesamt (744 Patienten)	85.262.266,08 €
Gesamt (128 Patienten)	14.668.776,96 €
Gesamt (873 Patienten)	100.045.642,86 €
Gesamt (1455 Patienten)	166.742.738,10 €

Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung

Zusammenfassend ist nach wie vor von einem durchschnittlichen KG von 70 kg auszugehen und entsprechend der Dosierungsvorgabe von 11 mg/kg/KG eine Durchschnittsdosis von 770 mg Siltuximab je Gabe korrekt. Das entspricht den angegebenen zwei Packungen Sylvant® à 400 mg je Packung. Die von Janssen-Cilag im Dossier dargestellten Berechnungen wurden entsprechend den Anmerkungen des IQWiG überprüft und erneut durchgeführt. Durch diese vor-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

	genommenen Neuberechnung ergebenden sich die in Tabelle 12 ausgewiesenen Gesamtkosten.	
S. 15, Z. 2-3	**6. Weitere Aspekte** **a. Fehler in der Benennung des ECOG[36]-Performance-Status im Fließtext** Anmerkung: Der G-BA hat in seiner Bewertung des Wirkstoffs Siltuximab vom 15.09.2014 bei der Beschreibung der Baseline-Charakteristika der Studie MCD2001 im folgenden Satz *„Im Siltuximab-Arm hatten weniger Patienten einen ECOG-Performance-Status von II als im Placebo-Arm (45,3 % vs. 61,5 %).“* den ECOG-Performance-Status von I beschrieben, aber einen Status von II benannt. Vorgeschlagene Änderung: „Im Siltuximab-Arm hatten weniger Patienten einen ECOG-Performance-Status von I als im Placebo-Arm (45,3% vs. 61,5%).“ **b. Einschlusskriterium ECOG-Performance-Status**	Der Einwand wurde zur Kenntnis genommen und berücksichtigt. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

[36] ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

	Anmerkung: In seiner Bewertung vom 15.09.2014 hat der G-BA zum ECOG-Status angemerkt, dass „*im Siltuximab-Arm […] weniger Patienten einen ECOG-Performance-Status von I als im Placebo-Arm (45,3 % vs. 61,5 %) [hatten]. Dafür hatten im Siltuximab-Arm 7 Patienten (13,2 %) einen ECOG-Performance-Status von II gegenüber keinem Patienten im Placebo-Arm.* ***Kein Patient hatte einen ECOG-Performance-Status von > II***." **Stellungnahme Janssen-Cilag** Die Beschränkung des ECOG ist in Zulassungsstudien gängige Praxis. Bei Studien vergleichbarer Substanzen wurden ähnliche Einschlusskritierien gewählt, z.B. Lenalidomide Emerge Phase II in Patienten mit Mantelzell-Lymphom: ECOG 0-2; Azacitidin (Vidaza®) Phase III in Patienten mit myelodysplastischen Syndromen: ECOG 0-2; Decibatin (Dacogen®) Daco 16 Studie: ECOG 0-2. Die Definition des ECOG-Status ist auf der Seite der Eastern Cooperation Oncology Group zu finden (The Eastern Cooperative Oncology Group, 1982) und lautet wie in Tabelle 13 aufgeführt.	Der Einwand wurde zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Tabelle 13: Definition des ECOG-Performance-Status

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction [Übersetzung: Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung]
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work [Übersetzung: Einschränkung bei körperlicher Anstren-gung, gehfähig, leichte oder sitzende körperliche Arbeit (wie z.B. leichte Hausarbeit, Büroarbeit) möglich
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours [Übersetzung: Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig. Kann mehr als 50% der Wach-zeit aufstehen]
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours [Übersetzung: Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; mehr als 50% der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebun-den]
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair [Übersetzung: Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbst-versorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden]

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

		5 | Dead [Übersetzung: Tot]	
		Mit einem ECOG-Status von 0-2 wurden in die Studie MCD2001 Patienten eingeschlossen, die sich selbst versorgen können, aber dennoch deutlich unter der Erkrankung leiden und in ihrem Alltag eingeschränkt sind. Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass Patienten mit ausgeprägter Fatigue, die mehr als 50% ihrer Zeit im Bett verbringen, und somit einen ECOG-Status von 3 haben von Siltuximab profitieren könnten. Studien oder Publikationen, die zeigen mit welchem ECOG-Status sich MCD-Patienten normalerweise präsentieren gibt es unseres Kenntnisstandes nach nicht, was sich sicherlich durch die Seltenheit der Erkrankung erklären lässt.	

Literaturverzeichnis

[1] Casper, C. 2005. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *British journal of haematology,* 129**,** 3-17.

[2] Chronowski, G. M., Ha, C. S., Wilder, R. B., et al. 2001. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer,* 92**,** 670-6.

[3] El-Osta, H. E. & Kurzrock, R. 2011. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *The oncologist,* 16**,** 497-511.

[4] Fajgenbaum, D. C., van Rhee, F. & Nabel, C. S. 2014. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood,* 123**,** 2924-33.

[5] Herrada, J., Cabanillas, F., Rice, L., et al. 1998. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Annals of internal medicine,* 128**,** 657-62.

[6] Janssen-Cilag GmbH. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Siltuximab (Sylvant®). Modul 4 A Multizentrische Castleman-Erkrankung - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-545/2014-06-12_Modul4A_Siltuximab.pdf [Aufgerufen am 19.09.2014].

[7] Janssen 2012. Clinical Study Report C0328T03; A Phase 1 Study of Multiple Intravenous Administrations of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) in Subjects with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman's Disease.

[8] Janssen. 2013a. Clinical Study Report CNTO328MCD2001; Phase 2. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 328 (Anti IL-6 Monoclonal Antibody) Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Subjects With Multicentric Castleman's Disease.

[9] Janssen. 2013b. Synoptic Clinical Study Report (Interim Analysis) CNTO328MCD2002; Phase 2. An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment with Siltuximab in Subjects with Multicentric Castleman's Disease.

[10] Mihara, M., Hashizume, M., Yoshida, H., et al. 2012. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical science (London, England : 1979),* 122**,** 143-59.

[11] Robinson, D., Jr., Reynolds, M., Casper, C., et al. 2014. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *British journal of haematology,* 165**,** 39-48.

[12] Talat, N. & Schulte, K. M. 2011. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *The oncologist,* 16**,** 1316-24.

[13] The Eastern Cooperative Oncology Group, R. C. M. D., Group Chair. 1982. ECOG Performance Status. Verfügbar: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html [Aufgerufen am 30.09.2014].

[14] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health & National Cancer Institute. 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Verfügbar: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Aufgerufen am 30.09.2014].

[15] Waterston, A. & Bower, M. 2004. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden),* 43**,** 698-704.

[16] WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK. 2013. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Stand: 29. November 2013. Verfügbar: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_atc_beschluss_1213.pdf [Aufgerufen am 19.09.2014].

[17] Zhu, S. H., Yu, Y. H., Zhang, Y., et al. 2013. Clinical features and outcome of patients with HIV-negative multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy: a report on 10 patients. *Medical oncology,* 30**,** 492.

5.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller

Datum	06.10.2014
Stellungnahme zu	Siltuximab (Sylvant®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Tina Orben

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15.09.2014 die von ihm selbst durchgeführte Nutzenbewertung für das Orphan-Arzneimittel Siltuximab von Janssen-Cilag GmbH. Siltuximab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Multizentrischer Castleman-Krankheit (MCD), die HIV- und HHV8-negativ sind. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Die Nutzenbewertung zu Siltuximab wurde auf Basis der Studie MCD2001 durchgeführt und enthält u.a. eine zusammenfassende endpunktbezogene Darstellung der Studienergebnisse. Darin stellt der G-BA statistisch signifikant positive Effekte mit einem niedrigen Verzerrungspotential bei einer Reihe von Endpunkten fest: Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (primärer Endpunkt), Ansprechen des Tumors, Dauerhaftes Abklingen der Symptome, Zeit bis zum Versagen der Behandlung sowie Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (MCS Summenscore des SF-36). Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan-Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten und entscheidet darüber in seinem noch ausstehenden Beschluss.	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 2.5.3 „Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz“ Zum primären Endpunktes „Primärer Endpunkt: Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ der pivotalen Studie stellt der G-BA in seiner Bewertung hinsichtlich der Validität fest: „*Zur Validität des Endpunkts wurden vom pU keine aussagekräftigen Unterlagen vorgelegt, so dass diese nicht abschließend beurteilt werden kann. 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. Die Symptome und Zeichen der MCD, die in den MCD-Gesamt-Symptomatikwert eingehen, wurden prospektiv bestimmt. Der Prozess und die Rationale für die Auswahl der Symptome des Gesamtsymptomatikwerts sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.“* Die allgemeine Feststellung erscheint nach Auffassung des vfa als nicht angemessen vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation der vorliegenden Erkrankung sowie des allgemeinen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes zum Zeitpunkt der Studiendurchführung. In diesem Zusammenhang sei auf die folgende Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR zu Siltuximab hinzuweisen: *„There are no established criteria defining response to therapy in MCD which complicates the interpretation of different treatment modalities. However, the applicant has adopted the approach reported in the recent literature which has divided the response into 2 separate components and estab-*	*Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (komplettes Ansprechen (CR) und partielles Ansprechen (PR)) / Dauerhaftes Abklingen von Symptomen* 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 beurteilt[2]. Diese umfassen Anforderungen an bildgebende Verfahren und Knochenmarksuntersuchungen sowie die Definitionen des

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lished criteria for improvement in symptoms and laboratory values based on the Cheson criteria, which was endorsed by the CHMP in their scientific advice." Die vorliegenden methodischen Herausforderungen sollten in der Nutzenbewertung des G-BA ebenso hinreichend gewürdigt werden und nicht implizit zulasten des Herstellers gelegt werden. Anderenfalls führen wissenschaftliche Erkenntnislücken bei seltenen Erkrankungen hinsichtlich der Messung oder Definition von Endpunkten zu einer pauschalen Feststellung fehlender Beurteilbarkeit. Die oben vorgebrachten Feststellungeng gelten ebenso beispielhaft für den im Rahmen der pivotalen Studie zu Siltuximab erst entwickelten Fragebogen MCD-SS. Hierzu heißt es in der Nutzenbewertung auf S. 33: *„Die Validität des MCD-SS-Fragebogens kann nicht endgültig beurteilt werden. Die Auswahl von Symptomen, die per Selbstauskunft angegeben werden, erscheint vor dem Hintergrund der Validierung anhand der qualitativen Interviews mit Patienten und Experten adäquat. Es ist nicht sicher, wie sensitiv der Fragebogen auf Änderungen reagiert. Die Validierung des Fragebogens hinsichtlich der Veränderungssensitivität wurde deskriptiv anhand der SF-36-Domänen PCS und MCS vorgenommen sowie anhand des Tumoransprechens. Für das Tumoransprechen zeigte sich kein konsistenter Zusammenhang. Zudem wäre eine Vorabvalidierung des Fragebogens wünschenswert gewesen, statt die Validierung an der Studienpopulation der MCD2001 durchzuführen, in der die Veränderung auf dem MCD-SS ein sekundärer Endpunkt war."*	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. Für den Endpunkt „dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen" zeigte sich 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 Ansprechens von Tumor und Symptomen" abgeleitet werden.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch in diesem Fall sei auf die Feststellung der EMA hinzuweisen: *„Patient-reported symptom severity data were also assessed using a newly developed disease instrument (Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale [MCD-SS]), which was developed and validated based on results of qualitative research with MCD patients and clinical experts and subsequently field tested with additional MCD patients before study start, as no tools are available for this rare indication."* Hier wäre seitens des G-BA ebenso eine differenziertere Feststellung wünschenswert, um die bestehenden Möglichkeiten sowie die neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Messung der patient-reported outcomes (PROs) bei der multizentrischen Castleman-Krankheit hinreichend zu würdigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme Professor Wörmann - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	6. Oktober 2014
Stellungnahme zu	Siltuximab
Stellungnahme von	*DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die Nutzenbewertung für Siltuximab als erstes, in Europa für die Therapie von Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman zugelassenes Medikament findet im Rahmen seines Status als Arzneimittel für eine seltene Erkrankung (Orphan Drug) statt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht ist detailliert. Er enthält keine Empfehlung für die Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind: • Die Zulassungsstudie für Siltuximab ist die erste, multizentrische, prospektiv randomisierte Studie zur Wirksamkeit eines Arzneimittels beim multizentrischen Morbus Castleman. • Der Vergleich gegenüber Placebo ist formal korrekt, da es keine zugelassenen Arzneimittel zur Therapie von MCD-Patienten gibt. Allerdings werden in der klinischen Behandlungsrealität nicht nur symptomlindernde Präparate im Sinne von Best Supportive Care, sondern auch Medikamente mit dem Anspruch einer langfristigen Remission eingesetzt. • Siltuximab führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Morbidität. • Eine Aussage zum Einfluss von Siltuximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich und angesichts des frühen Crossover-Designs auch langfristig schwierig. • Häufige Nebenwirkungen von Siltuximab sind Hautjucken, Infektionen der oberen Atemwege und Exanthem. Diese Nebenwirkungen sind nicht	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwerwiegend. • Die Durchführung der ersten, randomisierten Studie für ein neues Medikament beim Multizentrischen Morbus Castleman ist verdienstvoll, auch wegen der Erarbeitung einer eigenen Symptomskala. • Da Siltuximab nicht gegenüber anderen, in Deutschland eingesetzten, remissionsinduzierenden Therapieformen getestet wurde, ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.	
2. Einleitung Der Multizentrische Morbus Castleman (Multicentric Castleman‘s Disease (MCD)) ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Er gehört zu den lymphoproliferativen Erkrankungen. Die Erkrankung ist mit einer hohen Morbidität belastet. In Beobachtungsstudien lag die Mortalität in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung bei 30-35% [1]. Die pathohistologischen Charakteristika des MCD wurden erstmals 1954 von Benjamin Castleman beschrieben. Klinisch wird die unizentrische von der multizentrischen Form unterschieden. Die multizentrische Form macht etwa 30% der Patienten aus. Standardtherapie der unizentrischen Form ist die Operation [2]. Die multizentrische Form mit Vergrößerung zahlreicher Lymphknoten wurde formal erstmals 1978 beschrieben. Sie tritt vermehrt bei HIV-positiven Personen auf. Pathophysiologisch wird beim multizentrischen Morbus Castleman eine durch den Human-Herpes-Virus 8 (HHV8) getriggerte Form von einer HHV-8 negativen Form unterschieden. HHV8 ist verantwortlich für den multizentrischen Morbus Castleman bei nahezu allen HIV-positiven Patienten, und für etwa die Hälfte der Erkrankungen bei HIV-negativen Patienten [3].	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das klinische Bild ist vielfältig. Es dominieren die sogenannten „B Symptome“ mit hohem Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, dazu Anämie und Leukozytopenie. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 65-70%, die 10-Jahres-Überlebensraten unter 50% [1]. Der Multizentrische Morbus Castleman kann mit anderen Syndromen wie dem POEMS auftreten.	
3. Stand des Wissens Eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Morbus Castleman spielt Interleukin-6 (IL-6). IL-6 ist ein lösliches Zytokin. Es wird von Zellen des Immunsystems produziert und ist wesentlich für die Initiierung entzündlicher Reaktionen des Körpers z. B. bei Infekten, aber auch nach Traumata oder bei Verbrennungen, verantwortlich. Erhöhte IL-6 Spiegel werden bei zahlreichen malignen Erkrankungen, z. B. beim Multiplen Myelom, aber auch bei Autoimmunerkrankungen beobachtet. Die ausgeprägten entzündlichen Zeichen bei Patienten mit MCD können durch die vermehrte Sekretion von IL-6 erklärt werden. IL-6 transgene Mäuse entwickeln ein klinisches Bild wie der Multizentrische Morbus Castleman. Schon vor mehr als 10 Jahren wurde beobachtet, dass der gegen den IL-6 Rezeptor gerichtete, monoklonale Antikörper Tocilizumab die Symptome des MCD lindert und zu langfristigen Remissionen führen kann [4]. Tocilizumab ist in Japan zur Behandlung von Patienten mit MCD zugelassen. In Europa wurde Toxilizumab (RoActemra®) als Medikament für Patienten mit rheumatoider Arthritis weiterentwickelt und Anfang 2009 von der EMA in dieser Indikation zugelassen. Es gibt keine Standardtherapie für Patienten mit dem Multizentrischen Morbus Castleman. Konzeptionell werden immunsuppressive und zytotoxische Substanzen eingesetzt. Glukokortikoide sind symptomatisch wirksam, führen aber oft nicht zu langfristigen Symptomen. Lymphom-wirksame Chemotherapie wie das CHOP-Regime, ist bei Patienten mit MCD effektiv [5], aber mit zahlreichen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Nebenwirkungen belastet. In einer retrospektiven Studie bei 52 Patienten mit HIV-assoziiertem MCD führte eine Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab allein oder in Kombination mit Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie [6]. Rituximab ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Zur Wirksamkeit anderer Substanzen wie Bortezomib und Thalidomid wurden Fallbeschreibungen publiziert.

Tabelle 1: Randomisierte Studie zu Siltuximab beim Multizentrischen Morbus Castleman (MCD)

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Methode	N[1]	RR[2]	Zeit bis zum Therapieversagen
van Rhee, 2014 [7]	HIV[4] negativ, HHV8[4] negativ, Erst- und Zweitlinie	Placebo	Siltuximab	79 (2:1)	0 vs 34[5] p = 0,0012	134 vs n.e.[6] p = 0,0084

[1] N – Anzahl Patienten; [2] RR – Remissionsrate; n Klammern; [4] Zeit bis zur nächsten Behandlung, in Tagen; [6] HIV – Human Immunodeficiency Virus, HHV8 – Human Herpes Virus 8; [5] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Methode**; [6] n. e. – Median nicht erreicht;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Siltuximab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Entsprechend seinen Regularien hat der G-BA in diesem Verfahren zu einem Medikament im Orphan Drug Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Best Supportive Care ist eine Option bei diesen Patienten. In der klinischen Behandlungsrealität bei diesen Patienten werden allerdings nicht nur symptomlindernde Präparate, sondern auch Medikamente mit dem Anspruch einer langfristigen Remission eingesetzt. Hierzu gehören Immunsuppressiva, bei Lymphomen wirksame Zytostatika, der Anti-B-Zell-Antikörper Rituximab sowie der in Japan für die Therapie des MCD zugelassene Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tociluzumab. Für keine dieser Optionen gibt es in Deutschland eine Zulassung beim MCD.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
	4. 2. Studien Grundlage des Dossiers ist MCD2001, eine Phase-II-Studie mit einer 2:1 Randomisierung von Siltuximab versus Placebo [7]. Sie bestand aus einer verblindeten und einer konsekutiven, unverblindeten Phase. Die Zulassungsstudie basiert auf einer Phase I Studie, in der 18 von 23 Patienten	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen klinischen Gewinn zeigten [8]. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der zwischenzeitlich publizierten Zulassungsstudie, siehe Kapitel 3. Der G-BA hat den Bericht erstellt. Das IQWiG hat einen Bericht zu erwarteten Patientenzahlen und Kosten erstellt.	
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit MCD, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 422 Tage. Bis zum Datenschnitt waren im Verum-Arm 4 und im Placebo-Arm 2 Patienten verstorben. Hier ist kein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar. Gleichzeitig zeigen diese Ergebnisse, dass aufgrund der insgesamt zufriedenstellenden Prognose der Patienten und der Seltenheit der Erkrankung der Endpunkt „Gesamtüberleben“ im Rahmen der Studie nicht als primärer Endpunkt sinnvoll zu wählen war. Die langfristige Analyse der Gesamtüberlebenszeit wird weiterhin wesentlich durch das Crossover-Design beeinflusst. Bei Behandlungsversagen hatten Patienten im Placebo-Arm die Option zur Therapie mit Siltuximab. Sie war zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts von 13 der 26 Patien-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten (50%) genutzt worden. Eine Aussage zum Einfluss von Siltuximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist zusammenfassend angesichts der (insgesamt erfreulich) wenigen Ereignisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Auch langfristig wird dieser Endpunkt bei dem frühen Crossover-Design mit einer Crossover-Rate von ≥50% wohl nicht evaluierbar sein [9].	
	4. 3. 2. Morbidität Es gibt keine standardisierten, prospektiv validierten Remissionskriterien für Patienten mit Multizentrischem Morbus Castleman. Diese Kriterien werden durch diese Zulassungsstudie etabliert. Als Remissionskriterium wurde ein zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus der bildgebenden Kontrolle vergrößerter Lymphknoten sowie anderer direkter messbarer Läsionen zusammen mit einer Linderung oder Stabilisierung MCD-assoziierter klinischer Symptome gebildet. Die bildgebenden Kriterien wurden in Analogie zu den malignen Lymphomen verwendet. Sie sind standardisiert und validiert. Für die Symptomerfassung wurde ein eigener Multicentric Castleman's Disease Signs and Symptom Score entwickelt. Bei 18 der 53 Patienten (34%) im Siltuximab-Arm wurden eine Rückbildung der Lymphommanifestationen und eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome erzielt. Ein Patient (2%) erreichte eine komplette Remission, 17 Patienten erreichten eine partielle Remission. Die mittlere Zeit bis zum Ansprechen lag im Siltuximab-Arm bei 155 Tagen. Die medi-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ane Zeit bis zum Therapieversagen betrug 134 Tage im Placebo-Arm, sie war im Siltuximab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht (HR 0,418; p=0,0084). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird, wie auch in der Publikation der Studiendaten, die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung als sekundärer Endpunkt berechnet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ist signifikant (HR 0,298; p=0,0013). Da dieses Kriterium nicht gut standardisiert ist und individuelle Entscheidungskriterien enthält, ist es für die Nutzenbewertung nicht sehr gut geeignet.	
	4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der SF-36 Fragebogen eingesetzt. Er ist unterteilt in eine ‚physical' und eine ‚mental component'. Die Rücklaufquoten waren sehr hoch und lagen über 88%. Bei der ‚mental component' ergab sich bei 68% der Siltuximab eine signifikante Verbesserung, allerdings auch bei 34,6% der Patienten im Placebo-Arm. Ein dominierendes Symptom für MCD-Patienten ist Fatigue, es hat großen Einfluss auf die Lebensqualität. In der MCD2001-Studie wurde zusätzlich der FACIT-F zur Erfassung von Fatigue eingesetzt. Auch hier war die Rücklaufquote der Fragebögen mit >86% sehr hoch. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen fand sich nicht.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 4. Nebenwirkungen Häufig auftretende und charakteristische Nebenwirkungen von Siltuximab sind Hautjucken, Infektionen der oberen Atemwege, Exanthem und lokale Ödeme. Diese Nebenwirkungen lagen im Schweregrad 1 und 2. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Siltuximab-Arm auftraten, waren Fatigue (12%) und Nachtschweiß (8%). Allerdings lag die Rate dieser als „Adverse Events“ angegebenen Ereignisse nicht höher als im Kontrollarm. Sie können der Grundkrankheit zugeordnet werden. Bei einem Patienten trat unter Siltuximab eine anaphylaktische Reaktion auf. Insgesamt war die Rate schwerer Nebenwirkungen im Siltuximab- nicht signifikant höher als im Kontrollarm.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Siltuximab ist das erste, in Deutschland und Europa zugelassene Medikament zur Behandlung von Patienten mit Multizentrischem Morbus Castleman. Das Medikament ist wirksam, es führt bei etwa einem Drittel der Patienten zu lang andauernden, partiellen Remissionen. Im Vergleich zum Placebo-Arm waren diese Unterschied signifikant. Es gibt in Deutschland keine Standardtherapie. Dennoch werden diese Patienten nicht nur symptomatisch, sondern mit dem Ziel des Erreichens einer klinischen und bildgebenden Remission behandelt. Als therapeuti-	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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sches Prinzip wird wahrscheinlich Rituximab am häufigsten verwandt. Da weder diese noch andere in Deutschland eingesetzte Therapien im Vergleichsarm verwendet wurden, ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Siltuximab nicht möglich.	Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.
	6. Häufigkeit der Erkrankung Exakte Daten zur Häufigkeit des Morbus Castleman liegen in Deutschland nicht vor. Auch die mittlere Behandlungsdauer kann bei fehlenden Langzeitdaten nur geschätzt werden. Die Berechnungen des IQWiG einschl. der Anmerkungen zu den Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.	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. 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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[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.

Literaturverzeichnis

1. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe M et al.: The clinical spectrum of Castleman's disease. Am J Hematol 87:997-1002, 2013. DOI: 10.1002/ajh.23291
2. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM: Surgery in Castleman's disease. Ann Surg 255:677–684, 2012. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc
3. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. Blood 123:2924-2933, 2014. DOI: 10.1182/blood-2013-12-545087
4. Nishimoto N, Terao K, Mima T et al.: Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti–IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Dlood 112:3949-3964, 2008. DOI: 10.1182/blood-2008-05-155846
5. Hentrich M et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinie der DGHO, Status Oktober 2014. (http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/HIV-assoziierte-lymphome)
6. Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al.: Prospective study of rituximab in chemotherapy- dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castleman Trial. J Clin Oncol 25: 3350-3356, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6732
7. Van Rhee F, Fayad L, Voorhees P et al.: Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monocolonal antibody, for Castleman's desease. J Clin Oncol 28:3701-3708, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2377
8. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al.: Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 15:966-974, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5

Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Siltuximab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Oktober 2014
von 10.34 Uhr bis 11.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Dr. Rönsberg
Frau Erhardt
Herr Dr. Tapprich
Herr Dr. Fleischmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr PD Dr. Heß

Beginn der Anhörung: 10.34 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ganz herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Frühen Nutzenbewertungsverfahren! Wir sind ein bisschen zügiger, weil die erste Anhörung etwas schneller gelaufen ist, als es eingeplant war. Danke, dass Sie uns jetzt auch etwas früher zur Verfügung stehen.

Wir befinden uns im Frühen Nutzenbewertungsverfahren von Sylvant®, einem Orphan zur Behandlung der MCD. Ausgangspunkt des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist eine Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. September 2014. Wir haben es hier, wie ich bereits sagte, mit einem Orphan Drug für eine Indikation, für die es bislang keine zugelassenen Arzneimittel gibt, zu tun. Es hat sich, jedenfalls nach unserer Wahrnehmung, auch noch kein allgemein anerkannter Therapiestandard etabliert. Das therapeutische Spektrum umfasst verschiedene unterschiedliche Herangehensweisen.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren von der DGHO kritische Anmerkungen zur Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses erhalten. Sie kritisiert, dass die Studie nicht gegen in Deutschland eingesetzte Therapien gelaufen ist, sondern gegen Best Supportive Care. Wir müssten uns aus meiner Sicht im Wesentlichen in der heutigen Anhörung mit der Patientenrelevanz und der Validierung von Endpunkten, hier insbesondere mit dem partiellen Ansprechen bezogen auf Tumore und Symptome, und mit Fragestellungen, die epidemiologische Daten wie die Berechnung des medianen Überlebens betreffen, beschäftigen. Das IQWiG ist zu der Erkenntnis gelangt, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nicht ganz korrekte Berechnungen vorgenommen worden sind und damit dann eine Unterschätzung das Endergebnis sein könnte.

Im Stellungnahmeverfahren haben wir schriftliche Stellungnahmen einmal von Janssen-Cilag, dann von der DGHO und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller bekommen. Ich kann zur heutigen Anhörung begrüßen Frau Dr. Rönsberg, Frau Erhardt, Herrn Dr. Tapprich und Herrn Dr. Fleischmann von Janssen, dann Frau Orben und Herrn Rasch, die eben auch schon da waren – sie seien erneut begrüßt – und – –

(Frau Dr. Nies: Herr Dr. Heß wird geholt!)

– Aha, Herr Dr. Heß wird geholt. Es ist gut, wenn er geholt wird, aber ich glaube, wir können trotzdem fortfahren. – Also Herrn Dr. Heß von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie brauchen wir nachher noch, aber gleichwohl könnte der pharmazeutische Unternehmer schon einmal aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, die auch Gegenstand seiner Stellungnahme waren, hier einführend vortragen. Meine herzliche Bitte: Nicht alles komplett vorlesen, aber vielleicht die wesentlichen Punkte – auch die, die ich angesprochen habe – kurz anreißen, um damit auch noch einmal ein paar Bullet Points für die spätere Diskussion zu setzen.

Meinen Hinweis kennen Sie alle schon: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution nennen. Dann können wir uns auf dieser Basis durch die Thematik durcharbeiten.

Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. – Ich möchte in der Tat zum Einstieg einen kurzen Überblick geben, was aus unserer Sicht relevant ist. Bevor ich aber einsteige, erlaube ich mir, kurz vorzustellen, wer von Janssen-Cilag heute hier vertreten ist. Ich fange ganz rechts an: Frau Dr. Stephanie Rönsberg, Apothekerin, war maßgeblich für die Verfassung des Dossiers zu Siltuximab verantwortlich. Neben ihr Frau Erhardt, bei Janssen für Bewertungsmethodik verantwortlich, auch am Dossier beteiligt. Zu meiner Rechten: Dr. Christoph Tapprich aus der medizinischen Abteilung, selber in der Praxis erfahrener Facharzt für Hämatologie.

Gestatten Sie mir zum Einstieg die eine oder andere Anmerkung zur Erkrankung; die Castleman-Erkrankung dürfte ja nicht ohne weiteres bekannt sein. Siltuximab/Sylvant® ist ja zugelassen zur Behandlung von Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung, und zwar solchen, die HIV-negativ und Humanes-Herpesvirus-8-negativ sind. Castleman-Erkrankung ist eine seltene Erkrankung der Lymphknoten. Es gibt da zwei Ausprägungsformen: einmal die unizentrische, die nur einen Lymphknoten betrifft; das ist die häufigere Form. Was uns hier aber heute interessiert, ist die multizentrische Ausprägung, die mehrere Lymphknoten betrifft.

Bei der unizentrischen Form kann die Erkrankung durch chirurgische Eingriffe relativ gut geheilt werden, und die Heilungschancen sind sehr hoch. Das ist ganz anders bei der multizentrischen Form. Diese ist gekennzeichnet durch einen aggressiveren Verlauf, gravierende Auswirkungen für die Patienten und teilweise lebensbedrohlichen Charakter, und die Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Infektionen, für Nierenversagen und für bestimmte Krebsarten auf. Typische Symptome sind unter anderem Fieber, Nachtschweiß, Erschöpfung, Fatigue, Gewichtsverlust. In schweren Fällen kann es dann zu multiplem Organversagen, malignen Lymphomen kommen. Die Behandlung hier ist deutlich komplexer als im Falle der unizentrischen Form. Bisher gab es im Wesentlichen Ansätze zur Symptomminderung. Der G-BA selbst hat ja in seinem Bericht ausgeführt, dass bisher kein Therapiestandard etabliert ist und es keine Therapie zu geben scheint, die bei multizentrischer Castleman-Erkrankung zu einer dauerhaften Reduzierung der Krankheitslast führt.

Hier kommt nun Siltuximab ins Spiel und schließt angesichts dieser Ausgangslage eine echte und bedeutende Lücke. Es hilft multizentrischen Castleman-Patienten, zielgerichtet eine dauerhafte Reduzierung der Krankheitslast zu erreichen. Siltuximab selbst ist ein neuer chimärer Anti-Interleukin-6-Antikörper. Interleukin-6 spielt ja bei der Castleman-Disease eine zentrale Rolle; insofern macht es absolut Sinn, an diesem Pathomechanismus anzusetzen. Die Zielgerichtetheit von Siltuximab erklärt sich auch daraus, dass es nur bei nichtviralem Interleukin-6 wirkt; daher auch der Fokus auf eine bestimmte Patientengruppe innerhalb der multizentrischen Castleman-Disease. Soviel zu Siltuximab und zur Erkrankung.

Wie ist nun Siltuximab zu beurteilen? – Da sind vor allem zwei Studien relevant: Die Studie MCD2001 ist die zentrale Studie für diese Nutzenbewertung. Dabei handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte, doppelblinde Vergleichsstudie bei 79 Patienten: Siltuximab plus BSC vs. Placebo plus BSC. Sie ist qualitativ hochwertig. Der G-BA hat in seinem Bericht eingeschätzt, dass das Verzerrungspotenzial niedrig ist. Bemerkenswert hier auch: Diese Studie ist die erste randomisiert kontrollierte Studie im Feld der multizentrischen Castleman-Erkrankung überhaupt.

Neben dieser Studie MCD2001 gibt es noch eine Langzeitstudie, die MCD2002. Sie speist sich sowohl aus Patienten, die in Phase I mit Siltuximab behandelt wurden und dann in diese Langzeitbeobachtung eingegangen sind, als auch aus Patienten aus der MCD2001, die nach Abschluss der Studie immer noch auf Siltuximab angesprochen haben und dann in diese Langzeitstudie eingegangen sind. 19 Patienten aus Phase I sind bereits ausgewertet. Weitere Patienten, die aus der MCD2001 dazukommen, sind noch nicht ausgewertet; da werden die Daten in Zukunft kommen. Bei den bereits ausgewerteten Patienten war die mediane Beobachtungsdauer 5,1 Jahre; und alle, die in der Therapie waren, sprachen auch auf Siltuximab an. Das heißt also, auch hier gibt es schon erste Langzeiterkenntnisse; weitere sind zu erwarten.

Aus den Studien wird insgesamt deutlich: Siltuximab erreicht eine langfristig anhaltende Verringerung der Morbidität, eine Verbesserung der Lebensqualität bei einem gleichzeitig sehr guten Sicherheitsprofil. Ich möchte beispielhaft nur einige Daten nennen.

Siltuximab führt bei 56,6 Prozent der Patienten zu einem dauerhaften Abklingen der Symptome im Vergleich zu 19,2 Prozent im Vergleichsarm. 24,5 Prozent der Siltuximab-Patienten hatten dabei ein vollständig dauerhaftes Abklingen der Symptome. Das heißt, alle Symptome waren hier weg. Dieser Endpunkt ist bei keinem Patienten im Vergleichsarm aufgetreten. Insgesamt war der Endpunkt „Symptomfreiheit“ so definiert, dass diese 18 Wochen anhalten musste. Wenn man sich aber anschaut, wie es den Patienten tatsächlich ergangen ist, dann kann festgestellt werden: Die Patienten waren hier im Median 60 Wochen symptomfrei, also deutlich länger als die 18 Wochen, die gefordert waren. Zu bedenken ist dabei außerdem, dass die Studie, 48 Wochen nachdem der letzte Patient eingeschlossen worden war, entblindet und ausgewertet wurde und ein großer Teil dieser Patienten, die da angesprochen haben, immer noch angesprochen haben. Das heißt also, die Symptomfreiheit dürfte faktisch deutlich länger als diese 60 Wochen anhalten. Das zum Thema Morbidität.

Auch bei der Lebensqualität gab es eine deutlich Verbesserung, und zwar hier bei dem SF-36 Mental Component Score. Hier haben unter Siltuximab 68 Prozent der Patienten eine Verbesserung erreicht; im Vergleichsarm waren es 34,6 Prozent. Was hier auch bedeutsam ist: Die Verbesserung wurde bei Siltuximab deutlich schneller erreicht, und zwar nach 104 Tagen vs. 302 Tagen im Vergleichsarm, also auch hier bei der Lebensqualität eine deutliche Verbesserung.

Ich möchte auf zwei Diskussionspunkte kurz eingehen, die wir in unserer Stellungnahme besonders herausgearbeitet haben – Sie, Herr Hecken, hatten das ja teilweise schon kurz angesprochen –: Der eine Punkt ist das Thema Patientenrelevanz und hier insbesondere die Patientenrelevanz des partiellen Ansprechens. Es wurde ja im G-BA-Bericht teilweise in Zweifel gezogen, dass partielles Ansprechen patientenrelevant sei. Dass das nicht zweifelsfrei war, lag daran, dass ein partielles Ansprechen im primären Endpunkt auch dann festgestellt wurde, wenn der Tumor sich reduziert hat und gleichzeitig die Symptome konstant blieben. Wir haben dazu in unserer Stellungnahme noch einmal umfangreiche Auswertungen vorgelegt, und man sieht, dass auch beim partiellen Ansprechen Symptome deutlich zurückgehen. Es war also keineswegs so, dass die nur konstant blieben, sondern sie gehen deutlich zurück. Das heißt, aus unserer Sicht ist hier die Patientenrelevanz ohne weiteres gegeben. Andere Endpunkte beruhen ohnehin direkt auf Symptomen oder sind wie der SF-36 ein klar validiertes Lebensqualitätsinstrument, bei dem die Patientenrelevanz nicht in Zweifel steht.

Der andere Punkt ist das Thema Nebenwirkungen. Wenn man sich den G-BA-Bericht anschaut, könnte man zu der Meinung kommen, dass unter Siltuximab teilweise deutlich mehr Nebenwirkungen auftreten. Allerdings muss man hier bedenken – da relativiert sich der Unterschied dann –, dass die Behandlungsdauern in beiden Armen deutlich unterschiedlich waren. Im Vergleichsarm wurde im Median 152 Tage behandelt, unter Siltuximab waren es doppelt so viele; hier wurde im Median 375 Tage behandelt. Wenn man das mit in Betracht zieht, dann relativiert sich dieser Unterschied.

Wir haben das in der Stellungnahme unter anderem für die Nebenwirkung „Infektionen“ herausgearbeitet: Unter Siltuximab treten 0,11 Infektionen pro Patientenjahr auf, im Vergleichsarm 0,26. Betrachtet man Infektionen, die als schwere Ereignisse gewertet worden sind, dann ergibt sich ebenfalls ein klarer Unterschied: 0,08 Ereignisse unter Siltuximab und 0,2 im Vergleichsarm. Was wir auch hier gezeigt haben: Unter Siltuximab waren die auftretenden Infektionen insgesamt milder und kürzer in der Dauer. Insofern ergibt sich aus unserer Sicht ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil, von dem man durchaus sagen kann, dass es auf Placebo-Niveau liegt. Und der Zusatznutzen wird aus unserer Sicht durch Nebenwirkungen in keiner Weise beeinträchtigt.

Zusammenfassend kann man also sagen: Siltuximab füllt eine bedeutende und echte Therapielücke für Patienten, denen bisher keine Option zur Verfügung stand. Siltuximab wurde in einer qualitativ hochwertigen Studie untersucht und hat klare Vorteile gezeigt. Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung, die HIV- und HHV-8-negativ sind, steht jetzt eine gut untersuchte Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die ihnen ermöglicht, langfristig symptomfrei zu bleiben und auch von schwerwiegenden Symptomen frei zu bleiben, sowie die Lebensqualität verbessert. Insgesamt rechtfertigt das aus unserer Sicht die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens für die neue Therapieoption Siltuximab.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Fleischmann. – Gibt es Fragen dazu? Mich würde jetzt insbesondere noch eine vertiefte Diskussion dessen interessieren, was im Stellungnahmeverfahren nachgeliefert wurde hinsichtlich des primären Endpunktes „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“. Da haben Sie ja jetzt eine Wechselwirkung darzustellen versucht, die eben zeigt, dass auch das partielle Tumoransprechen mit einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik einhergeht. Die Zahlen haben Sie eben genannt.

Dann war mir im Zuge der Vorbereitung auch die Infektionsproblematik aufgefallen, zu der Sie gerade eben die Zahlen 0,11 unter Siltuximab und 0,26 im Vergleichsarm genannt haben. Das sind Informationen, die für die Diskussion und für die Bewertung, wie ich glaube, von Relevanz sind. Deshalb meine Frage an die Bänke, an die Geschäftsstelle: Gibt es zu dem, was hier vorgetragen worden ist, Fragen? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Eyding: Ich habe zunächst noch zwei Verständnisfragen methodischer Art: Sie schreiben im Dossier:

> Die Daten dieser Patienten (13 von 26 Placebo Patienten)

– also Therapieversager aus der Placebo-Gruppe –

> sind jedoch nicht in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte eingegangen, da sie ab dem Zeitpunkt der Entblindung zensiert wurden

und dann Cross-over vorgenommen haben.

> Eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund eines cross-over-Effekts ist auszuschließen.

Meine Frage ist: Sind die Therapieversager in dem Siltuximab-Arm genauso zensiert worden, oder sind die mit in der Auswertung drin?

Eine weitere Frage ist: Wie steht es mit den anderen Endpunkten außer den Wirksamkeitsendpunkten? Sind die Placebo-Patienten in den Sicherheitsendpunkten dann auch ausgewertet und nicht zensiert worden? Sind die in dem Placebo-Arm ausgewertet worden, oder sind die in dem Siltuximab-Arm ausgewertet worden? Für mich sind das ja eigentlich informative Zensierungen, die hier vorgenommen wurden. Deswegen ist es schon eine methodisch wichtige Frage, wie diese Patienten dann am Ende in die Auswertung mit eingegangen sind. Das erst einmal zu dem Komplex.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Eine Anmerkung für das Protokoll: Um 10.42 Uhr ist Herr Dr. Heß gekommen. Herzlich willkommen, Herr Dr. Heß!

Wer möchte antworten? – Frau Rönsberg.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Der primäre Endpunkt bei der Studie war zeitgetrieben, und zwar 48 Wochen nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde, fand die Auswertung statt. Das bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt generell entblindet wurde. Das heißt, nicht nur der Placebo-Arm wurde entblindet, sondern auch der Siltuximab-Arm wurde entblindet. Zu diesem Zeitpunkt wurden dann quasi alle Daten zensiert. Es ist also nicht in die Dossier-Endpunkte eingegangen. Das ist dazu zu sagen.

Was wir natürlich gemacht haben – gerade auch in Bezug auf die Mortalität –: Wir haben eine Nachbeobachtungsphase gehabt und geschaut, welche Patienten dann vielleicht noch in der Nachbeobachtungsphase verstorben sind. Aber generell gilt für die Wirksamkeitsendpunkte und die Adverse Events: Das wurde alles zum gleichen Zeitpunkt entblindet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich glaube, ich habe mich missverständlich ausgedrückt. Es geht mir vor allem um die Patienten aus dem Placebo-Arm, immerhin 50 Prozent der Patienten, die ein Cross-over vorgenommen haben während der Studie. Die sind ja auch zensiert worden, und zwar sind sie für die Wirksamkeitsendpunkte zensiert worden. Die Frage ist also: Was ist mit den Sicherheitsendpunkten dieser Patienten, wo sind die ausgewertet worden? Oder sind die auch zensiert worden? Und was ist mit den Patienten, die aufgrund eines Progresses aus der Studie ausgeschieden worden sind im Behandlungsarm: Sind die auch zensiert worden, oder wurden die weiter nachbeobachtet?

Im Anschluss daran die Frage – auch das ist wichtig –, wie das mit den Nachbehandlungen dieser Patienten ist. Klar, die Placebo-Patienten haben ein Cross-over gemacht und haben dann die experimentelle Therapie bekommen, die Patienten im Siltuximab-Arm sind halt aus der Studie ausgeschieden. Da ist die Frage: Zensierung oder nicht? Und: Nachbeobachtung, ja oder nein? Und: Wie gut ist die Nachbehandlung dokumentiert? Für die Einschätzung des Effektes spielt natürlich eine Rolle, wenn die nachbeobachtet worden sind, womit die dann nachbehandelt worden sind. Es gibt ja durchaus noch andere Therapien, die da einen Effekt

ausüben könnten: also Rituximab oder Tocilizumab. Es wäre wichtig zu wissen, wie diese Patienten in die Auswertung eingegangen sind.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Das waren jetzt viele Fragen auf einmal. Ich versuche, sie der Reihe nach zu beantworten.

Zu den Patienten, die übergeführt wurden, also diese 13 von 26: In dem Moment, in dem der Patient entblindet wurde, ist er nicht mehr eingegangen, auch nicht in die Sicherheitsdaten, also zumindest zu dem Zeitpunkt, zu dem wir sie ausgewertet haben. Was wir natürlich machen: Sie sind weiter unter Beobachtung, und diese Nachbeobachtung findet in Form der MCD2002 statt. Viele dieser Patienten, die übergewechselt sind, haben weiterhin Siltuximab erhalten, und ab dem Zeitpunkt des primären Endpunkts konnten sie in die MCD2002 wechseln, dort sind sie teilweise immer noch. Und von diesen Patienten erwarten wir Daten im März 2017. Sie werden also weiterbehandelt, und da erfassen wir natürlich auch weiter die Sicherheitsdaten.

Zu den Patienten, die unter Siltuximab eine Therapieprogression hatten und ausgeschieden sind: Die sind meines Wissens nach nicht weiterbeobachtet worden. Also, dazu wüsste ich jetzt keine Daten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Fragen, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Erst einmal ja, danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Wenn dazu jetzt keine Fragen mehr sind, würde ich auf einen anderen Bereich zu sprechen kommen. Was uns noch beschäftigt hat – vielleicht auch eine Frage an die DGHO; ich weiß es nicht –, ist die Frage des Therapiestandards. Den gibt es – das wurde ja eigentlich schon klar gesagt von allen Seiten – in dem Sinne nicht. Aber soweit ich die Stellungnahme der DGHO verstanden habe, wird doch in der Regel eine remissionsinduzierende Therapie verwendet. Für uns ist jetzt vor dem Hintergrund, dass es keine zugelassene Therapie in diesem Bereich gibt – das ist klar – wichtig zu wissen: Was heißt „in der Regel“? Das heißt: Inwiefern gibt das, was wir hier als Vergleichsarm haben, also Best Supportive Care plus Placebo – das ist ja im Prinzip ein Best Supportive Care-Vergleich und add-on Siltuximab –, überhaupt für irgendeine Population das wieder, was man in dieser Indikation machen würde? Formal ist es klar: Es ist ein Placebo-Vergleich, das ist ein Orphan, wir berücksichtigen das. Aber einfach so zum Hintergrund – das ist ja ganz wichtig –: Gibt es auch Patienten in dieser Indikation, bei denen man sozusagen eine reine symptomorientierte Therapie machen würde? Das ist einfach meine Frage. Der Comparator-Arm ist ja – das muss man klar sagen – von der Ethik genehmigt worden. Einfach vor diesem Hintergrund, damit man das ein bisschen einschätzen kann. Ich weiß nicht, ob Sie, Herr Dr. Heß, oder ein Vertreter der Industrie antworten will.

Herr Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Dr. Heß an. Herzlich willkommen und zunächst einmal Entschuldigung, dass wir ein bisschen vorher begonnen hatten.

Herr Dr. Heß (DGHO): Entschuldigung, ich wartete vor den Toren und habe den Anfang verpasst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist immer dramatisch. – Sie haben das Wort, Herr Dr. Heß.

Herr Dr. Heß (DGHO): Die Frage ist natürlich nicht einfach zu beantworten. Kernproblem ist die unklare Situation bei Morbus Castleman überhaupt. Es ist ja eine Krankheit, die eigentlich erst in den letzten Jahren zunehmend klarer definiert wurde, sodass überhaupt homogene Patientenpopulationen identifiziert werden. Das heißt, bei vielem, was sich in der Literatur findet, ist gar nicht so klar, wie homogen das gewesen ist. Das ist ja der große Verdienst dieser Studie, muss ich sagen, dass man hier auch eine zentrale Pathologie hat, dass man sich überhaupt einmal sicher sein kann, um welches Patientenkollektiv es sich hier handelt.

In aller Regel sind die Patienten ja sehr vereinzelt, und die meisten Behandlungszentren haben sehr wenige Patienten. Das ist ja ein Symptomkomplex, der irgendwo zwischen multiplem Myelom und lymphatischen Systemerkrankungen auftaucht. Deshalb werden in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik in der Regel – und das drückt es aus – auch Therapieansätze verwendet, die aus diesen Bereichen kommen: Es sind Steroide, Chemotherapeutika und in Analogie dann zuletzt auch Rituximab kombiniert worden.

„In der Regel“ drückt aber auch aus, dass es keinen Standard gibt, weil situativ immer wieder neu entschieden wird. Das heißt, bei einem Patienten mit einem hohen Behandlungsdruck, der eine dramatische Progredienz hat, wird man sich eher verhalten und wie bei einem Lymphom eine Chemotherapie oder eine Chemoimmuntherapie verwenden. Bei Patienten, die eher einen schleichenden Verlauf haben, ist Best Supportive Care durchaus adäquat, und man wird letztendlich versuchen, ihn mit einer konsequenten Infektbehandlung, supportiven Therapeutika, Transfusionen zu betreuen.

Es kann auch für den Patienten unterschiedliche Therapiephasen geben. Es gibt Situationen, in denen er rasch progredient ist, wo man dann durchaus eine Chemotherapie verwendet. Es gibt Situationen, wo die Krankheit schleichend ist, wo man sich eher zurückhält. Das heißt, „in der Regel“ drückt aus, dass man das immer wieder macht. Es drückt auch aus, dass man sicherlich kein einheitliches Vorgehen hat, sondern sehr symptomgetrieben vorgeht. Es gibt sicherlich die Situation, dass man auch Best Supportive Care bei den Patienten anwendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heß. – Frau Müller, beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Chr. Müller: Ja, das beantwortet meine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Teupen bitte, dann Frau Müller.

Frau Teupen: Danke. – Sie haben ja beschrieben, dass sich der SF-36 signifikant unterscheidet, was uns sehr erfreut. Jetzt zur Frage der Fatigue, die Sie ja auch in einem spezifischen Fragebogen erhoben haben. Man würde ja vermuten, dass die sich auch signifikant unterscheidet. Dem ist nicht so. Wie erklären Sie sich das?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Das stimmt, dass wir bei der Fatigue in dem Fall keinen Unterschied zeigen konnten. Ein Erklärungsversuch, den wir an dieser Stelle haben, ist, dass Fatigue nur eines der Symptome, wenn auch ein wichtiges ist. Das heißt, unter Umständen ist es für den Patienten an sich nicht so leicht zu differenzieren, ob jetzt die Fatigue passé ist.

Wir gehen davon aus, dass da irgendwo keine eindeutige Differenzierung stattfindet. Das andere ist, dass wir glauben, dass es im Prinzip eher längerfristig ist und es sich unter Umständen – – Der Trend ist ja da, es ist nur nicht ein signifikanter Trend da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Erhardt. – Frau Teupen, ist die Frage damit beantwortet? – Frau Müller, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ja, ich habe noch eine zweite Frage. Und zwar bezieht sie sich auf die nachgereichten Auswertungen, mit denen Sie jetzt versucht haben zu belegen, dass der Endpunkt „partial response“ auch patientenrelevant ist, weil er in Bezug auf die Komponente der Symptome ja lediglich als Nicht-Verschlechterung definiert war, was wir ja sozusagen erst mal nicht als patientenrelevant an sich betrachten würden. Sie haben da ja nur Daten für den Verum-Arm nachgereicht, weil wir eben keinen Endpunkt „partial response“ im Comparator-Arm hatten.

Es sind ja relativ wenige Patienten, wie das eben leider so ist bei einer seltenen Erkrankung. Wir haben 17 Patienten. Inwieweit kann man daraus Ihrer Ansicht nach eine Aussage generieren? Sie haben ja keinen Vergleich gemacht zum Comparator-Arm, sondern haben sich das nur im Verum-Arm angesehen. Klar, es gab keine Response unter Placebo. Und Sie haben jetzt hilfsweise sozusagen Baseline-Vergleiche in einzelnen Symptomkategorien angestellt. Wenn Sie vielleicht noch einmal etwas dazu sagen könnten, wie Sie das einschätzen, inwieweit man daraus überhaupt eine Aussage generieren kann. Wenn ich mir das so ansehe, dann sieht man erst einmal etwas in allen Kategorien und bei allen Symptomen; bei allen anderen bewegt sich das sozusagen im Einzelfallbereich. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen. Es ist für uns auf Anhieb nicht so ganz nachvollziehbar, inwieweit dadurch nachgewiesen werden kann, dass der Endpunkt „partial response“ patientenrelevant ist wegen der damit einhergehenden Symptomreduktion.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Vielleicht sage ich noch kurz etwas dazu, wie wir den Gesamtsymptomatik-Score erstellt haben. Es geht sowohl nach der Schwere der Symptome als auch nach der Anzahl. Zum Beispiel hatte der Patient Fatigue in dem Schweregrad 3. Das heißt, man addiert quasi diesen einen Punkt plus den Schweregrad, und somit geht die Zahl vier in den Gesamtsymptomatik-Score ein. Den haben wir zu Baseline gemessen und dann über die Studie hinweg bis zur letzten Messung geschaut, wie sich dieser Symptomwert verbessert hat.

Natürlich, es sind wenige Patienten, da geben wir Ihnen recht; aber da man bei allen 17 Patienten gesehen hat, dass sich Symptome in allen Kategorien reduzieren, denken wir schon, dass jedes Symptom, das sich reduziert, wo sich die Situation des Patienten verbessert, ein gewonnenes Symptom ist und für den Patienten auch relevant ist. Von daher denke ich schon, dass wir dazu Aussagen treffen können, auch wenn es nur 17 sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht Ihnen das, Frau Müller?

Frau Dr. Chr. Müller: Das reicht, ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Noch eine Nachfrage zu den ausgeschiedenen Siltuximab-Patienten. Sie haben gesagt, diese sind nicht nachbeobachtet worden. Gilt das auch für die Mortalität derjenigen, die aus der Studie wegen Progress ausschieden? – Ich nehme an, dass Mortalität noch erfasst worden ist, aber das würde ich gern explizit hören.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Da habe ich mich eben ein bisschen falsch ausgedrückt. Ja, Mortalität wurde erfasst, und auch unerwünschte Ereignisse, insofern sie höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit Siltuximab aufgetreten sind, wurden weiterhin erfasst, und zwar nicht nur über die 30 Tage nach der letzten Studienapplikation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Nur eine ganz kleine Rückfrage zu dem, was Sie eben vorgetragen haben. Die unerwünschten Ereignisse wurden also dann erfasst, wenn man dachte, dass sozusagen ein kausaler Zusammenhang bestand? Ist das richtig? Aber nur in der Nachbeobachtungszeit, oder wie? Wenn Sie dazu noch kurz etwas sagen könnten.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Die Frage ging ja jetzt gezielt auf die Patienten, die aus der Studie ausgeschieden sind. Da wurde das so gemacht. In der Nachbeobachtungsstudie ist das natürlich anders, da werden natürlich alle Nebenwirkungen erfasst. Diese MCD2002, das ist eine richtige Nachbeobachtungsstudie, wo wir die Safety komplett erfassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie können gerne nachfragen.

Frau Dr. Chr. Müller: Also für die ausgeschiedenen Patienten, die unter Siltuximab eine Krankheitsprogression hatten, wurden nur die als kausal beurteilten Nebenwirkungen erfasst, und für die, die in die Nachfolgestudie gegangen sind, was ja größtenteils die sind, die aus dem Placebo-Arm zu Siltuximab gewechselt sind, wurde alles erfasst? Das sind ja sozusagen unterschiedliche Kriterien.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Genau, weil die einen ja quasi aus der Studie ausgeschieden sind. Bei denen wurde dann wirklich bis 30 Tage nach der letzten Studienapplikation alles erfasst, danach nur noch der kausale Zusammenhang. Und die, die wir weiter in der Studie haben, werden natürlich komplett erfasst.

Frau Dr. Chr. Müller: Gut, danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, noch einmal.

Herr Dr. Eyding: Ich habe auch noch eine Frage zu den Cross-over-Patienten. Wissen Sie, wie viele Patienten zum Beispiel aus der Placebo-Gruppe nach dem Cross-over gestorben sind, und sind die dann in der Placebo-Gruppe gewertet worden? Das ist ja wahrscheinlich auch nachbeobachtet worden.

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Von den 13 Patienten, die übergetreten sind, ist keiner verstorben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Den Komplex haben wir jetzt abgeschlossen. – Noch eine andere Frage: Wie erklären Sie sich die Diskrepanz zwischen den patientenberichteten Symptomen, also diesem PRO, das sie entwickelt haben, und den Symptomen, die vom Arzt erfasst worden sind über das CTCAE? Wir haben ja einen deutlichen Effekt bei den arztbeobachteten UEs oder UE-artigen Auswertungen und ein ganz anderes Ergebnis bei den patientenberichteten Symptomen. Können Sie das kommentieren, weswegen da ein so großer Unterschied ist und diese Diskrepanz existiert?

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Das richtig zu erklären ist natürlich schwierig. Wir haben ein neues PRO-Instrument entwickelt. Dass man da keine statistische Signifikanz sieht, sondern nur einen numerischen Vorteil – ich denke einmal, dass Sie darauf hinaus möchten –, könnte daran liegen, dass auch diese Schwelle, die erreicht werden musste, dass dieser eine Punkt, der es dann ja war, von uns aufgerundet wurde von 0,75, die es eigentlich hätten sein müssen, auf 1. So könnte man sich vielleicht erklären, dass es nicht statistisch signifikant, sondern erst mal nur numerisch ist, oder vielleicht auch so, dass der Patient selbst noch etwas länger braucht, um das alles zu verstehen und wahrzunehmen. Aber das so richtig zu erklären ist schwierig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das nehme ich so hin; das werden wir dann beurteilen. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr Gerber-Grote, Sie hatten noch etwas zu den Patientenzahlen?

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich kann dazu gerne Stellung nehmen, wenn das jetzt gerade passt. Sie hatten ja kritisiert, dass wir bezüglich Ihrer Studienauswertung Probleme sehen. Ich möchte das an zwei Studien verdeutlichen. Es gibt ja nur sehr kleine Studien, die darüber berichten, wie lange Patientinnen und Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman überleben. Sie haben ja einmal eine Studie aus China mit zehn Patientinnen und Patienten und eine aus den USA – ich glaube aus Texas – mit neun Patientinnen und Patienten zitiert und behauptet, aus beiden Studien könnten Sie ein medianes Überleben herleiten. Das hat mich etwas verwundert.

In der chinesischen Studie leben von den zehn Patienten nach der medianen Beobachtungszeit von 34 Monaten noch sieben Patienten, zwei Patienten sind verstorben, einer ist, glaube ich, Lost to follow-up. Das heißt, wir können ein medianes Überleben eigentlich gar nicht ausrechnen, weil ja eben noch mehr als die Hälfte der Patienten leben. Deswegen verstehe ich nach wie vor nicht, dass Sie behaupten, man könnte hier ein medianes Überleben von 34 Monaten ausweisen. Ich meine, das liegt hier daran, dass in dieser Studie an einer Stelle geschrieben wird, es wäre ein medianes Follow-up von 34 Monaten. An einer anderen Stelle wird dann zwar von Überleben gesprochen, aber der Reviewer hätte, wenn ich jetzt sehr streng bin, eigentlich schreiben müssen: Halt, das ist falsch! Wir können hier nur ein medianes Follow-up aufweisen.

In der anderen Studie liegt der Hund, also der Fehler, so ähnlich begraben. Da gibt es zwei Tabellen, unter anderem eine Tabelle, in der auch die neun Patientinnen und Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman ausgewiesen sind. Da steht immer so schön ein „A“

unter Status. „A“ heißt hier „alive“, und da gibt es einmal „alive with disease“, einmal „alive – no evidence of disease“ und dann eben auch Monatsangaben. Das heißt, wir können auch hier nur eine Beobachtungszeit herauslesen, aber kein medianes Überleben, weil eben alle überleben. Insbesondere kann man jetzt auch nicht behaupten, das wäre eine Unklarheit, weil hier „survival“ stehe – man könnte das als Überleben auffassen, also dass die Patienten nach der Zeit gestorben wären –; denn in der Tabelle auf der nächsten Seite wird ja auch wieder von „alive“ gesprochen, aber diejenigen, die gestorben sind, werden mit „D“, „dead“, angegeben. Also auch hier gibt es keine Möglichkeit, sich zu täuschen und zu sagen: „Oh, die könnten ja nach dieser Zeit gestorben sein“. – Ich würde Sie also bitten, solche Studien doch genauer zu lesen; denn es ist einfach nicht richtig, was Sie aus diesen beiden Studien abgeleitet haben.

In Ihren Stellungnahmen haben Sie in diesem Zusammenhang natürlich auch noch andere Studien aufgeboten, sind aber nicht auf die von uns noch gefundene Studie von Dispenzieri eingegangen, wo ja nach 65 Monaten noch über 60 Prozent der Patientinnen und Patienten gelebt haben. Ihre Argumentation hat mich also nicht überzeugt, wenn Sie sagen, 34 Monate seien Ihrer Ansicht nach weiterhin das maximale mediane Überleben. Im Gegenteil: Ich denke, 34 Monate sind nach der aktuellen Literatur eher so etwas wie eine untere Grenze des medianen Überlebens, und wir wissen nicht, wo die obere Grenze liegt. Deshalb haben wir in Anlehnung an die Publikation von Dispenzieri mit fünf Jahren gerechnet. Es könnte durchaus auch noch höher sein; das wissen wir nicht. Aber mein Hauptpunkt ist: Ich denke, Sie können nicht mit den 34 Monaten argumentieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Gerber-Grote. – Möchten Sie darauf replizieren? – Herr Fleischmann, bitte.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Ich glaube, man muss hier konstatieren: Die Studienlage ist insgesamt sehr schlecht. Wir haben versucht, aus dem, was da ist, das Möglichste zu machen. Wir sind ja auf eine Zahl bzw. Spannweite – es ist eigentlich kein fixer Wert – von 118 bis 744 Patienten gekommen. Ihre Folgerung war ja, dass das durchaus im Bereich des Plausiblen ist, wenngleich Sie bei uns bzw. bei der Auswertung oder in diesen Studien ein paar Schwächen nachgewiesen haben. Sie kommen sozusagen auf einen doppelt so hohen oberen Wert der Spannweite. Ich glaube, man muss einfach konstatieren, dass wir uns hier in einem Feld bewegen, das sehr schwierig ist und das nur eine sehr unzureichende Studienlage hat; aber Ihre Punkte sind natürlich valide und berechtigt.

Unser Punkt war natürlich, zu versuchen, das Beste herauszuholen und zumindest eine Schätzung des medianen Überlebens zu machen, um dann die Patientenzahl einigermaßen eingrenzen zu können. Aber selbst wenn man sagt, die Spannweite ist von 118 bis über 1.000 Patienten, dann ist es immer noch eine sehr kleine Patientenanzahl, um die es hier geht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, dann Frau Müller.

Herr Dr. Eyding: Ich habe noch eine Frage zum Komplex der unerwünschten Ereignisse. Es ist hier ja wahrscheinlich allen klar – das würden wahrscheinlich alle unterschreiben –, dass wir in den globalen Auswertungen der unerwünschten Ereignisse, die in den UE-Auswertungen sind, einfach eine Vermischung von Symptomen der Erkrankung und mögli-

chen Nebenwirkungen haben. Deswegen ist die UE-Auswertung per se erst einmal ziemlich problematisch.

Meine Frage: Gibt es eine Handhabe oder vielleicht eine Auswertung, die Sie gemacht haben, wo die Dinge, die Sie prospektiv ja schon mit dem UE-Erfassungssystem als Wirksamkeitsendpunkte definiert haben, von den UE-Auswertungen abgezogen wurden, sodass man sozusagen die Punkte hat, die erst einmal nicht durch die Symptomatik der Krankheit erklärbar sind, auch wenn man da vielleicht einen anderen Fehler macht, indem man Nebenwirkungen der Medikation wegstreicht? Gibt es da eine Art von Auswertung, oder haben Sie sich dazu Gedanken gemacht, wie man das besser trennen kann?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Nein, eine solche Auswertung haben wir in dem Fall nicht gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine kleine Rückfrage zu der Diskussion eben zu den Patientenzahlen. Ich habe die Ausführungen von Herrn Dr. Heß so verstanden, dass sozusagen schon die Diagnosestellung oft fraglich ist. Es gibt ganz unterschiedliche Kriterien. Wenn es keine zentrale histologische Bestätigung gibt, dann weiß man eigentlich nicht, ob man da wirklich die gleichen Kriterien angelegt hat. Wie sehen diejenigen, die sich mit den Patientenzahlen beschäftigt haben, das? Inwiefern spielt das dabei eine Rolle? Sie haben ja schon gesagt: Das ist ungenau. Aber wenn sozusagen die Kriterien für die Diagnose noch gar nicht so lange existieren und diese oft nicht wirklich gesichert ist, in welchem Unsicherheitsbereich bewegen wir uns dann? Wie sehen Sie das?

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich bin nun kein Spezialist auf diesem Gebiet. Es wurden ja zum Teil auch sehr alte Studien aus den 80er-Jahren zitiert, die angeblich ein medianes Follow-up von 19 Monaten haben. Abgesehen davon wissen wir bei diesen Studien zum Teil auch gar nicht, wie die Patienten beobachtet worden sind usw. Ich denke, dass wir diese Studien hier wirklich gar nicht berücksichtigen sollten, sondern dass wir uns wirklich auf die neueren Studien – – Das halte ich in diesem Krankheitskontext für sehr wichtig. Deswegen hatten wir gesucht und diese relativ große Studie von Dispenzieri herangezogen.

Jetzt im Detail: Es ist immer schwierig, nachzuvollziehen, nach welchen Kriterien genau diese Patientinnen und Patienten aufgegriffen wurden, auch in den neueren Studien. Da ist, glaube ich, immer auch eine Unsicherheit mit drin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Heß, können Sie dazu vielleicht noch etwas ergänzen?

Herr Dr. Heß (DGHO): Die alten Studien kann man sicherlich nicht gut verwenden. Es ist auch vollkommen unklar, was ätiologisch dahintergesteckt hat: HIV, HHV-8 – das war gar nicht klar. Von daher kann man im Prinzip wohl erst die letzten 10, 15 Jahre hier zu einer ernsthaften Analyse heranziehen.

Ich denke, es ist ein Verdienst, dass es hier eine zentrale Pathologie gibt. Ich verstehe das eigentlich so, dass die Studie hier eine Benchmark setzt, welches Überleben zu erwarten ist. Die Arbeit von Dispenzieri ist retrospektiv – 450 Patienten aus verschiedenen Studien zu-

sammengezogen – und auch mit einer Methodologie, angesichts der man sich die Frage stellen muss: Entspricht das einer prospektiven Beobachtung?

Mein aktuelles Verständnis ist, dass man, wenn man die Risikogruppen nimmt – das heißt HHV-8-negativ, HIV-negativ –, nach dem, was man der Literatur entnehmen kann, sicherlich eine Lebenserwartung haben wird, die im Median fünf Jahre oder besser sein dürfte. Es wird schlechter für die Patienten, die älter sind, die Männer sind, die eine plasmazelluläre Variante haben. Man kennt also gewisse Risikofaktoren; aber es ist, glaube ich, das erste Mal eine einheitliche Pathologie angewendet worden. Von daher halte ich das hier für eine Benchmark, die für zukünftige Analysen sehr wertvoll ist, für den retrospektiven Vergleich allerdings letztendlich kaum gut zu verwenden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heß. – Ich blicke in die Runde. Fragen? – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Eine kleine Verständnisfrage. Wie ist Progress bei Respondern definiert gewesen? Ist das von der Best Response aus gesehen, dass sie also von da aus, wo sie respondiert haben, sozusagen schlechter geworden sind um die Maße, die Sie da angegeben haben, oder bezieht sich das immer auf Baseline? Wie sind also Therapieversager definiert bei denen, die eine Response hatten?

Frau Dr. Rönsberg (Janssen-Cilag): Das wurde immer zu dem jeweiligen Status quo gemacht. Je nachdem, wie der Patient gerade ist, musste sich beispielsweise der ECOG-Status verschlechtern oder ein Symptom um mindestens zwei Grade schwerer werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Weitere Erläuterungen, Ergänzungen? – Auch kein Bedarf. – Dann danke ich für die Fragen.

Ich würde jetzt den Stellungnehmern, dem pU wie auch den Vertretern der DGHO oder des vfa, die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht kurz zusammenfassend die wesentlichen Punkte noch einmal herauszuarbeiten, sofern sie das als angezeigt ansehen. – Bitte schön, Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Zum einen ist aus der Diskussion herausgekommen – ich glaube, das haben wir alle gesehen –: Definition des Therapiestandards ist schwierig. Insofern wird hier eine echte patientenrelevante Lücke mit Siltuximab geschlossen.

Es wurde auch deutlich, dass mit der randomisiert kontrollierten, doppelblinden Studie MCD2001 durchaus ein Standard in diesem Feld gesetzt wird, das bisher noch relativ wenig untersucht ist, mit Therapieoptionen, die teilweise nur in sehr, sehr kleinen Studien untersucht worden sind. Wenn man sich die Ergebnisse anschaut, wird aus unserer Sicht deutlich, dass eine ganz klare patientenrelevante Verbesserung der Symptomatik und der Morbidität herausgearbeitet wurde und die Lebensqualität ebenfalls besser wird. Ich glaube, man muss hier sehr stark auf das Gesamtbild schauen, das hier eine Rolle spielt. Dieses verbessert sich in einigen Endpunkten deutlich. Das zeigt aus unserer Sicht nochmals die Relevanz und, dass ein erheblicher Zusatznutzen für Siltuximab durchaus gerechtfertigt ist.

Was die Patientenanzahl angeht, so ist, glaube ich, deutlich geworden, dass die Unsicherheit riesengroß ist. Das zeigt sich ja auch an der sehr großen Spanne, die sowohl in unserem

Dossier, aber auch in den Anmerkungen des IQWiG war. Das ist eine Unsicherheit, mit der wir hier leben müssen, und die sich dann möglicherweise in der Zukunft, wenn weitere Untersuchungen vorliegen, eingrenzen lässt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei ich Ihren Einlassungen entnommen habe, dass Sie sich mit der Zahl, die Herr Gerber-Grote in die Diskussion eingebracht hat – so etwa sechs Jahre –, und mit dem, was Herr Heß mit fünf Jahren definiert hat, doch anfreunden könnten, um das etwas vornehmer auszudrücken.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Definitiv ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heß, Ihre Gesellschaft hatte in ihrer Stellungnahme den Zusatznutzen etwas anders quantifiziert. Sie war davon ausgegangen, dass am Ende kein erheblicher Zusatznutzen, sondern ein nicht quantifizierbarer stehen sollte oder könnte. Wollen oder können Sie dazu noch etwas sagen, damit wir das hier an dieser Stelle auch rund haben?

Herr Dr. Heß (DGHO): Aus Sicht der Fachgesellschaft ist der erste Punkt: Das ist sicherlich eine Studie, die einen Standard in diesem Feld gesetzt hat. Ich glaube, das wird etwas sein, woran alle weiteren Studien gemessen werden.

Das Kernproblem der Situation ist, dass, wie in der Diskussion schon dargelegt, letztendlich für keines der angewendeten Therapieverfahren eine tatsächliche Analyse über die Wirksamkeit und sozusagen die Dauer des Ansprechens auf diese Therapieformen vorliegt. Von daher ist ein direkter Vergleich zu den in der Regel angewendeten Therapieverfahren nicht möglich.

Wir sehen den Nutzen der Siltuximab-Therapie. Bei dieser inkurablen Erkrankung, die dadurch geprägt ist, dass Patienten Symptome haben, findet eine Symptomlinderung statt. Ein Vergleich zu anderen Therapien ist uns aber letztendlich an dieser Stelle nicht möglich. Nutzen ja, Quantifizierbarkeit von daher an dieser Stelle nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es aus Sicht des vfa noch etwas anzumerken? – Das ist nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die Diskussion, für die Erörterung der aus meiner Sicht wichtigen Fragestellungen, die heute auf der Tagesordnung standen. Wir werden jetzt im Lichte dieser Anhörung die Entscheidung zu treffen haben.

Danke, dass Sie da waren. Ich sage: Bis zum nächsten Mal; wir sind ja häufiger aus solchen Anlässen zusammen.

Schluss der Anhörung: 11.23 Uhr

2. Bewertung der nachgereichten Daten aus dem Anhörungsverfahren

Siltuximab

Bewertung der nachgereichten Daten aus dem Anhörungsverfahren

Stand: Oktober 2014

Auswertung der nachgereichten Daten zu Siltuximab aus der schriftlichen Stellungnahme des pU

Sachverhalt

In der Nutzenbewertung zu Siltuximab wurde angemerkt, dass für das Erreichen des primären Endpunkts (dauerhaftes Abklingen von Tumor und Symptomen) zwar ein mindestens 50%iger Rückgang der Tumormasse erforderlich war, für die Symptome jedoch lediglich die Nichtverschlechterung Bedingung war. Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde in der Nutzenbewertung als plausibel eingeschätzt, wenn das Tumoransprechen auch mit einem Rückgang der Symptome einhergeht. Der pU reichte zu dieser Frage zusätzlich, im Dossier und Studienbericht nicht vorliegende Daten ein.

Zudem nahm der pU Stellung zu Ausführungen in der Nutzenbewertung, die sich auf die Subgruppe der Patienten des hyalin-vaskulären Typs bezogen.

Ergebnisse - Darstellung des pU aus der Stellungnahme

<u>Primärer Endpunkt: Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)</u>

Für das Erreichen des primären Endpunkts reichte es aus, eine deutliche Verkleinerung der Lymphknotengröße entsprechend der Definition eines partiellen Ansprechens nach den Cheson-Kriterien zu erreichen, während die MCD-Symptomatik wenigstens stabil bleiben musste. In der Studie zeigte sich allerdings auch für die Patienten mit partiellem Tumor- und Symptomansprechen eine deutliche Verbesserung der MCD-Symptomatik.

Vorangestellt sei, dass in der Studie MCD2001 kein Placebo-Patient ein partielles Ansprechen von Tumor und Symptomen erreichte, so dass sich die im Folgenden gezeigten Daten hinsichtlich des Abklingens von Symptomen lediglich auf Siltuximab-Patienten beziehen. Die Patienten wurden dabei innerhalb einer Kategorie jeweils unter dem gemäß NCI-CTCAE-Richtlinie höchsten aufgetretenen Schweregrad gezählt. Abbildung 1 und Tabelle 1 mit den der Abbildung zugrundeliegenden Daten veranschaulichen, dass bei Patienten mit partiellem Tumor- und Symptomansprechen in jeder Kategorie Verbesserungen der Symptomatik beobachtet werden können. Dies ist in Abbildung 1 besonders deutlich an den beiden ersten Säulen zu erkennen, in welcher alle erfassten Symptome zu Beginn der Studie und zum Zeitpunkt der letzten Messung berücksichtigt wurden. Gab es zu Beginn der Studie noch keine Patienten mit höchstem Symptom des Grades 0 konnte dieser Wert auf 35,3% zu Studienende gesteigert werden. Auch der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 2 und 3 hat im Vergleich zu Studienbeginn deutlich abgenommen.

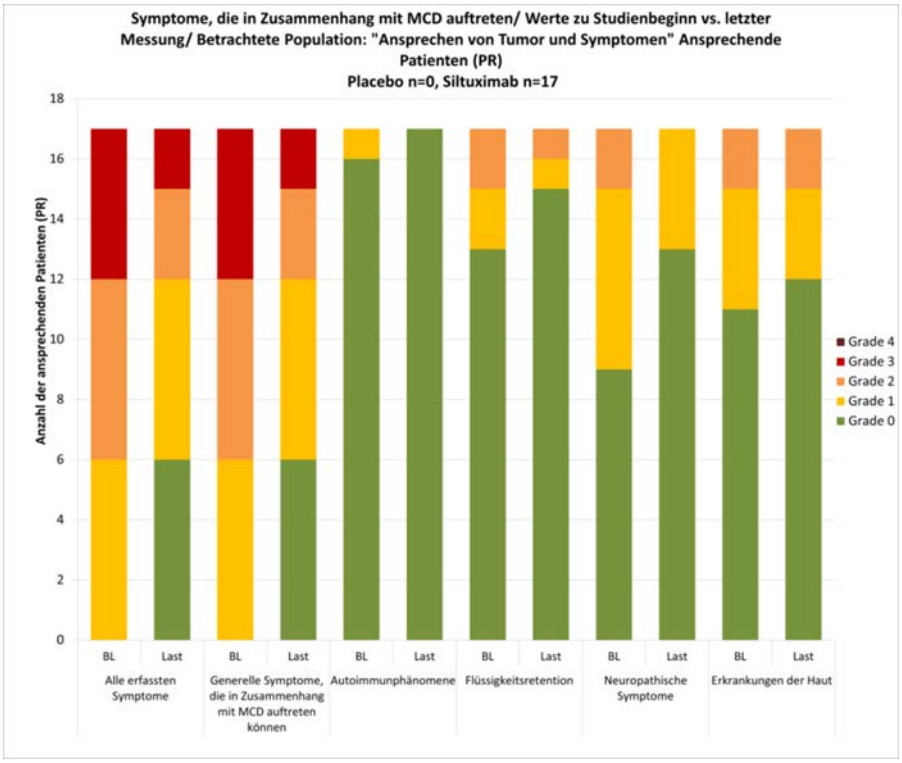
Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Kategorie „Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten“. Hier ist das Abklingen der Symptome verglichen mit den anderen Kategorien am deutlichsten zu erkennen. Der Anteil der Patienten mit Grad 0 Symptomen stieg von 0% zu Studienbeginn auf 35,3% zu Studienende an. Der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 2 nahm um 17,7 Prozentpunkte und der Anteil der Patienten mit Symptomen des Grades 3 nahm bis Studienende um 17,6 Prozentpunkte ab.

Betrachtet man die Kategorie „Neuropathische Symptome“, wies zu Studienende kein Patient mehr Grad 2 Symptome auf während es zu Studienbeginn noch 11,8% waren. Auch der Anteil der Patienten mit Grad 1 Symptomen verringerte sich in dieser Kategorie von 35,3% der Patienten zu Studienbeginn auf 23,5% zu Studienende, so dass der Anteil der Patienten

mit Grad 0 Symptomen zu Studienende um 23,6 Prozentpunkte auf 76,5% gesteigert werden konnte.

Es zeigt sich hier ein deutlicher Nutzen für die mit Siltuximab behandelten Patienten mit partiellem Tumor- und Symptomansprechen, da sich auch in dieser Patientenpopulation die MCD-Symptomatik deutlich verbessert hat.

Abbildung 5: Darstellung der Schweregrade der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten (basierend auf der Population der partiellen Ansprecher) sowie deren Entwicklung von Studienbeginn (Baseline, BL) bis zum Zeitpunkt der letzten Messung (Last)



Jeder Patient wurde einfach gezählt und dem gemäß NCI-CTCAE-Richtlinie höchsten in der Kategorie aufgetretenen Schweregrad zugeordnet (Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)
BL: Baseline; MCD: Multizentrische Castleman-Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen

Tabelle 14: Partiell ansprechende Patienten, differenziert nach Schweregrad der MCD-Symptome zu Studienbeginn (Baseline) und zum Zeitpunkt der letzten Messung

	Werte zu Baseline		Letze Messung	
	Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab
Alle erfassten Symptome				
Grad 0	0	0 (0,0%)	0	6 (35,3%)
Grad 1	0	6 (35,3%)	0	6 (35,3%)
Grad 2	0	6 (35,3%)	0	3 (17,6%)
Grad 3	0	5(29,4%)	0	2 (11,8%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17(100,0%)	0	17 (100,0%)
Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können				
Grad 0	0	0 (0,0%)	0	6 (35,3%)
Grad 1	0	6 (35,3%)	0	6 (35,3%)
Grad 2	0	6 (35,3%)	0	3 (17,6%)

	Werte zu Baseline		Letze Messung	
	Placebo	**Siltuximab**	**Placebo**	**Siltuximab**
Grad 3	0	5 (29,4%)	0	2 (11,8%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Autoimmunphänomene				
Grad 0	0	16 (94,1%)	0	17 (100,0%)
Grad 1	0	1 (5,9%)	0	0 (0,0%)
Grad 2	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
	Werte zu Baseline		Letze Messung	
	Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Flüssigkeitsretention				
Grad 0	0	13 (76,5%)	0	15 (88,2%)
Grad 1	0	2 (11,8%)	0	1 (5,9%)
Grad 2	0	2 (11,8%)	0	1 (5,9%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Neuropathische Symptome				
Grad 0	0	9 (52,9%)	0	13 (76,5%)
Grad 1	0	6 (35,3%)	0	4 (23,5%)
Grad 2	0	2 (11,8%)	0	0 (0,0%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)
Erkrankungen der Haut				
Grad 0	0	11 (64,7%)	0	12 (70,6%)
Grad 1	0	4 (23,5%)	0	3 (17,6%)
Grad 2	0	2 (11,8%)	0	2 (11,8%)
Grad 3	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Grad 4	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)
Alle	0	17 (100,0%)	0	17 (100,0%)

die Patienten wurden gemäß dem höchsten in der Kategorie aufgetretenen NCI-CTCAE-Schweregrad berücksichtigt (Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)

Subgruppenanalyse – hyalin-vaskulärer, gemischter oder plasmozytärer Typ

Zwar konnte für die Subpopulation der hyalin-vaskulären Patienten der primäre Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ nicht erreicht werden, jedoch zeigen die im Folgenden präsentierten Daten, dass auch diese Patienten von einer Therapie mit Siltuximab profitieren. Des Weiteren wird im Folgenden dargelegt, dass es keine biologische Rationale für ein unterschiedliches Ansprechen der Subpopulationen gibt.

Generell gilt es hierbei jedoch zu beachten, dass es sich bei der Subgruppe der hyalin-vaskulären Patientenpopulation nur um sehr wenige Patienten handelt (Siltuximab: 18 Patienten, Placebo: 8 Patienten). Eine präspezifizierte Stratifizierung (etwa eine stratifizierte Randomisierung) nach dem histologischen Typ der Erkrankung fand in der Studie nicht statt. Unter diesen Voraussetzungen sollte die Interpretation der Ergebnisse dieser Subgruppe generell mit Vorsicht vorgenommen werden.

Der hyalin-vaskuläre Typ ist durch erweiterte Mantelzonen charakterisiert, die, ähnlich einer Zwiebelschale, aus konzentrischen Ringen aus kleinen Lymphozyten um die schmalen atrophischen Keimzentren bestehen, durchsetzt mit penetrierenden hyalinisierten Gefäßen und

follikulären dendritischen Zellen (FDC). Im plasmozytären Subtyp sind die Keimzentren eher hyperplastisch als atrophisch und die interfollikuläre Region enthält Lagen von Plasmazellen und vaskulären Proliferationen. Das FDC-Netzwerk ist normal und die Lymphknoten-Architektur konserviert. Bei der gemischten Variante treten Eigenschaften beider Subtypen auf (Fajgenbaum et al., 2014).

Gemäß aktueller Literatur ist die Bedeutung der verschiedenen Subtypen unklar, da es Berichte darüber gibt, dass Patienten von einem Subtyp zum anderen wechseln können, also bei aufeinanderfolgenden Biopsien unterschiedliche Subtypen aufwiesen. Weiterhin wurden bereits verschiedene Subtypen im gleichen Patienten an unterschiedlichen Stellen nachgewiesen (Fajgenbaum et al., 2014). Eine biologische Rationale für eine abweichende Wirkweise von Siltuximab in den beiden Subtypen der MCD ist somit auszuschließen und die beobachteten Unterschiede sind eher auf die geringen Patientenzahlen in den Subgruppen zurückzuführen.

In Tabelle 2 wird deutlich, dass die Effektschätzer für hyalin-vaskuläre Patienten stets in die gleiche Richtung zeigen wie in der Gesamtpopulation. Die Differenzen der Ansprechraten zwischen dem Siltuximab- und dem Placebo-Arm für die einzelnen Endpunkte wiesen dabei deutliche numerische Vorteile zugunsten von Siltuximab bei hyalin-vaskulären Patienten auf.

Laut Prüfarzt zeigten 16,7% der hyalin-vaskulären Siltuximab-Patienten ein dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR). Den Endpunkt Tumoransprechen erreichten 22,2% der hyalin-vaskulären Siltuximab-Patienten. Kein hyalin-vaskulärer Placebo-Patient konnte einen dieser Endpunkte erreichen. Auch in der Gesamtpopulation konnte kein Placebo-Patient ein dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen erreichen. Lediglich ein Placebo-Patient (3,8%) erreichte ein Tumoransprechen; dieser gehörte der nicht-hyalin-vaskulären Subpopulation an. Ebenfalls kein Placebo-Patient erreichte ein dauerhaftes vollständiges Abklingen von Symptomen, weder in der hyalin-vaskulären Gruppe noch in der Gesamtpopulation, was jedoch für 3 hyalin-vaskuläre Patienten (16,7%) bzw. 13 Patienten aus der Gesamtpopulation (24,5%) im Siltuximab-Arm gezeigt werden konnte.

Hinsichtlich des dauerhaften Abklingens von Symptomen (CR+PR) zeigten 6 (33,3%) hyalin-vaskuläre Patienten im Siltuximab-Arm ein Ansprechen, während hier lediglich ein Patient (12,5%) aus dem Placebo-Arm ansprach. Ein deutlicher Vorteil für Siltuximab bestand außerdem hinsichtlich des Endpunkts „≥15 g/L Anstieg im Hämoglobin“. Hier zeigten 42,9% der hyalin-vaskulären Siltuximab-Patienten ein Ansprechen, während kein Placebo-Patient dieser Gruppe ein Ansprechen zeigte. Hinsichtlich der medianen Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome (CR+PR) bei hyalin-vaskulären Patienten konnte im Placebo-Arm keine Schätzung durchgeführt werden, das Hazard Ratio ist jedoch wie auch in der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant. Das Hazard Ratio zur Untersuchung der medianen Zeit bis zum Therapieversagen ist für hyalin-vaskuläre Patienten vergleichbar mit dem für die Gesamtpopulation.

Auch die hyalin-vaskulären Patienten profitierten somit im Vergleich zu Placebo von einer Behandlung mit Siltuximab.

Tabelle 15: Ergebnisse der hyalin-vaskulären Population im Vergleich zur Gesamtpopulation hinsichtlich Wirksamkeitsendpunkten

Endpunkt	Population	Placebo	Siltuximab	OR [95%-KI], p-Wert / RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert ggf. HR [95%-KI], p-Wert
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) (Prüfarzt) n/N (%)	Hyalinvaskuläre Population	0/8 (0)	3/18 (16,7)	3,84 [0,18; 83,44], 0,39 3,32 [0,19; 57,61], 0,41 0,17 [-0,06; 0,40], 0,16
	Gesamtpopulation	0/26 (0)	18/53 (34,0)	27,62 [1,59; 479,26], 0,0200 18,50 [1,16; 295,46], 0,0400 0,34 [0,20; 0;48], <0,00001
Endpunkt	Population	Placebo	Siltuximab	OR [95%-KI], p-Wert / RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert ggf. HR [95%-KI], p-Wert
Tumor-ansprechen (CR+PR) (Prüfarzt) n/N (%)	Hyalinvaskuläre Population	0/8 (0)	4/18 (22,2)	5,28 [0,25; 110,51], 0,28 4,26 [0,26; 70,96], 0,31 0,22 [-0,02; 0,46], 0,07
	Gesamtpopulation	1/26 (3,8)	20/53 (37,7)	15,15 [1,90; 120,62], 0,0100 9,81 [1,39; 69,15], 0,0200 0,34 [0,19; 0,49], <0,00001
Dauerhaftes Abklingen von Symptomen (CR+PR) n/N (%)	Hyalinvaskuläre Population	1/8 (12,5)	6/18 (33,3)	3,50 [0,35; 35,37], 0,29 2,67 [0,38; 18,67], 0,32 0,21 [-0,11; 0,52], 0,20
	Gesamtpopulation	5/26 (19,2)	30/53 (56,6)	5,48 [1,79; 16,73], 0,0030 2,94 [1,29; 6,70], 0,0100 0,37 [0,17; 0,5800], 0,0003
Dauerhaftes vollständiges Abklingen von Symptomen (CR) n/N (%)	Hyalinvaskuläre Population	0/8 (0)	3/18 (16,7)	3,84 [0,18; 83,44], 0,39 3,32 [0,19; 57,61], 0,41 0,17 [-0,06; 0,40], 0,16
	Gesamtpopulation	0/26 (0)	13/53 (24,5)	17,67 [1,01; 309,98], 0,0495 13,50 [0,83; 218,61], 0,0700 0,25 [0,12; 0,37], 0,0001
Mediane Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome (CR+PR) in Tagen, Median (95% KI)	Hyalinvaskuläre Population	NE (20, NE)	211,0 (88, NE)	HR: 2,056 (0,244; 17,324)
	Gesamtpopulation	22	33	HR: 0,72 [0,03;1,89], 0,5031
Endpunkt	Population	Placebo	Siltuximab	OR [95%-KI], p-Wert / RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert ggf. HR [95%-KI], p-Wert
Mediane Zeit bis zum Therapieversagen in Tagen, Median (95% KI)	Hyalinvaskuläre Population	70,0 (23, 414)	206,0 (92, NE)	HR: 0,434 (0,166; 1,132)

Endpunkt	Population	Placebo	Siltuximab	OR [95%-KI], p-Wert / RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert ggf. HR [95%-KI], p-Wert
	Gesamt-population	134	NE	HR: 0,40 [0,20; 0,78], 0,0067
≥15 g/L Anstieg im Hämoglobin n/N (%)	Hyalin-vaskuläre Population	0/4 (0)	3/7 (42,9)	7,00 [0,27; 178,47], 0,24 4,38 [0,28; 68,06], 0,29 0,43 [-0,00; 0,86], 0,05
	Gesamt-population	0/11 (0)	19/31 (61,3)	35,88 [1,94; 664,68], 0,02 14,63 [0,96; 223,70], 0,05 0,61 [0,41; 0,82], <0,00001

CR: komplettes Ansprechen, HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht, PR: partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;

In der Extensionsstudie CNTO328MCD2002 wurden Patienten aus den Studien C0328T03 und MCD2001 eingeschlossen. Bei der CNTO328MCD2002 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase IIb Studie im Rahmen derer die Sicherheit einer Langzeit-Behandlung mit Siltuximab erfasst wird. Die auf 5 Jahre angelegte Studie umfasst sowohl Patienten aus einer Phase I Studie (C0328T03) (Janssen, 2012) als auch Patienten aus der Phase II Studie MCD2001. In die Extensionsstudie wurden Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der vorangehenden Studie entweder bereits Siltuximab erhalten und keine Progression gezeigt hatten oder die Siltuximab-naiv waren. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse waren Daten zu 19 Patienten aus Studie C0328T03 verfügbar. 10 dieser Patienten hatten eine MCD des hyalin-vaskulären Typs. Von den 19 Patienten erreichte einer ein komplettes Ansprechen und 11 Patienten erreichten ein partielles Ansprechen. Alle Patienten aus dieser Studie zeigten eine anhaltende Krankheitskontrolle, d.h. wiesen laut Einschätzung des Prüfarztes ein stabiles oder besseres Ansprechen auf die Behandlung auf. Die mediane anhaltende Krankheitskontrolle lag bei 540 Tagen. Kein Patient verstarb während der Studie. Auch diese Daten belegen, dass hyalin-vaskuläre Patienten von einer Behandlung mit Siltuximab profitieren.

Fazit

Einschätzung der nachgereichten Daten durch die FBMed

Die zusätzlichen Daten des pU zum Symptomansprechen bei Patienten mit partiellem Ansprechen im primären Endpunkt weichen unerheblich von den bereits im Dossier berichteten und in der Nutzenbewertung gewürdigten Daten ab. Hier wurde die Veränderung der Symptome für alle Patienten, die ein Ansprechen entsprechend des primären Endpunkts erreicht hatten, dargestellt. Dies schloss zusätzlich zu den 17 Patienten mit partiellem Ansprechen einen weiteren Patienten mit komplettem Ansprechen ein. Es zeigte sich, dass die Patienten, die ein Ansprechen entsprechend des primären Endpunkts erreicht hatten, auch eine Verbesserung der Gesamtsymptomatik erlebten. Von 18 ansprechenden Patienten hatte zu Baseline keiner kein einziges Symptom. Zur letzten Messung zeigten sich bei 7 Patienten keine Symptome. Die Anzahl der Symptome mit Grad 1 bis 3 gingen ebenfalls zurück. Die Verbesserung der Symptomatik scheint im Wesentlichen auf die Verbesserung genereller Symptome zurückzugehen.

Die nachgereichten Daten zur hyalin-vaskulären Population weichen für den primären Endpunkt und den Endpunkt Tumoransprechen von den im Dossier berichteten und den in der Nutzenbewertung auf S. 62 beschriebenen Daten ab. Grund hierfür ist, dass in den nachgereichten Daten nicht die primäre Auswertung sondern eine a priori geplante Sensitivitätsauswertung zugrunde gelegt wurde, in der das Tumoransprechen nicht extern von unabhängigen verblindeten Radiologen beurteilt wurde, sondern von den ebenfalls verblindeten lokalen Prüfärzten selbst. Wird die primäre Auswertung der radiologischen Untersuchungen durch den unabhängigen Radiologen zugrunde gelegt, erreichte kein Patient in der hyalin-vaskulären Population den primären Endpunkt und ein Patient erreichte ein Tumoransprechen. Anders als in den vom pU nachgereichten Daten zeigt sich hier kein gleichgerichteter Effekt im Vergleich zur Gesamtpopulation. Wie in der Nutzenbewertung beschrieben und vom pU in der Stellungnahme angemerkt, können die Daten der Subgruppenanalysen aufgrund der sehr geringen Fallzahlen nicht als robust angesehen werden, so dass es sich bei den Ergebnissen der Subgruppenuntersuchung zum hyalin-vaskulären Typ in der Studie MCD2001 möglicherweise um ein Artefakt handelt. In den in der Stellungnahme berichteten Daten zur Langzeituntersuchung wird nicht aufgeschlüsselt, wie viele Patienten des hyalin-vaskulären Typs ein Ansprechen erreichen konnten.

Literatur

Fajgenbaum, D. C., van Rhee, F. & Nabel, C. S. 2014. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood,* 123**,** 2924-33.

Janssen 2012. Clinical Study Report C0328T03; A Phase 1 Study of Multiple Intravenous Administrations of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) in Subjects with B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman’s Disease.

Siltuximab

MCD-Gesamtsymptomatik, MCD-Symptomskala und UE

Stand: November 2014

Auswertung der Instrumente zur Symptombewertung in der Studie MCD2001

Sachverhalt

In der Studie MCD2001 wurden zwei Instrumente zur Symptommessung eingesetzt, die MCD-Gesamtsymptomatik und die MCD Symptomskala (MCD-SS). Während sich für die MCD-Gesamtsymptomatik ein statistisch signifikanter Vorteil für Siltuximab gegenüber Placebo zeigte, konnte für den MCD-SS kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Vorgehensweise

Im Folgenden werden die MCD-Gesamtsymptomatik und der MCD-SS gegenübergestellt. Da die Symptomatik der multizentrischen Castleman Krankheit (MCD) sich auch in den unerwünschten Ereignissen (UE) widerspiegelt, werden die UE der Studie MCD2001, die als Symptome in die MCD Gesamtsymptomatik einflossen, für Siltuximab und Placebo dargestellt.

Ergebnisse

Die MCD Gesamtsymptomatik besteht aus 34 Symptomen, die mittels CTCAE-Schweregrad gewichtet wurden. Die Symptomatik und Bewertung mittels CTCAE-Grad wurde vom Prüfarzt erfasst. Für ein partielles Ansprechen der Symptome entsprechend der MCD Gesamtsymptomatik musste der Gesamtsymptomatikwert um mindestens 50% im Vergleich zum Baseline zurückgehen. Dieser Rückgang musste zudem für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten werden. Gemessen wurde der Gesamtsymptomatikwert am ersten Tag eines jeden Zyklus, also alle drei Wochen, so dass der Rückgang über 6 Zyklen dokumentiert sein musste.

Der MCD-SS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome. Der Fragebogen umfasst 16 Symptome. Die Schwere der Symptome kann auf einer 6-Punkte-Likert-Skala von 0 „nicht erlebt“ bis 5 „sehr schwer“ abgetragen werden. Der schlechtmöglichste Wert ist 10, der bestmögliche Wert ist 0. Der Fragebogen bezieht sich auf die Symptome während der letzten 24 Stunden. In der Studie MCD2001 wurde die Verbesserung des MCD-SS definiert als eine Verbesserung des Wertes um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn. Anders als für den MCD-Gesamtsymptomatikwert musste die Verbesserung nicht über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden, sondern es genügte eine einmalige Feststellung der Verbesserung. Wie auch die MCD Gesamtsymptomatik wurde der MCD-SS am ersten Tag eines jeden Zyklus erfasst.

In Tabelle 1 werden die Symptome der MCD Gesamtsymptomatik und des MCD-SS einander gegenübergestellt.

Tabelle 1: Symptome der MCD-Gesamtsymptomatik und des MCD-SS

MCD-Gesamtsymptomatik[1)]	**MCD-SS[2)]**
allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD	
Fatigue	Fatigue Müdigkeit Energielosigkeit Schwächegefühl
Unwohlsein	

MCD-Gesamtsymptomatik[1)]	MCD-SS[2)]
Hyperhidrose	starkes Schwitzen am Tage
Nachtschweiß	Nachtschweiß
Fieber	Fieber
Gewichtsverlust	
Anorexie	Anorexie
Tumorschmerz	Schmerzen
Atemnot	Kurzatmigkeit
Juckreiz	Juckreiz
Autoimmunphänomene	
Störung des Autoimmunsystems	
Störung des Immunsystems	
Wassereinlagerung	Schwellungen oder Ödeme in anderen Körperregionen (außer Lymphknoten)
Geschwollene Glieder	
Gesichtsödem	
periorbitale Ödeme	
generalisierte Ödeme	
lokalisierte Ödeme	
Stammödeme	
Nackenödem	
Pleuraerguss	
Perikarderguss	
Genitalödem	
Kapillarlecksyndrom	
Aszites	
Neuropathische Symptome	Taubheit/Kribbeln
periphere sensorische Neuropathie	
periphere motorische Neuropathie	
andere Störungen des Nervensystems	
Hauterkrankungen	Entzündung oder Ausschlag der Haut
Haut Hyperpigmentierung	
makulopapulöser Hautausschlag	
andere Hautirritationen	
papulopostulärer Hautausschlag	
Hautausschlag/Akne	
Hautverhärtung	
Purpura	
	Husten
	geschwollene Lymphknoten

1) Vom Prüfarzt berichtet
2) Patientenberichtet

Die in der MCD Gesamtsymptomatik abgebildeten allgemeinen Symptome, die im Zusammenhang mit der MCD stehen, sind Großteils auch im MCD-SS abgebildet. Autoimmunphänomene, Pleuraerguss, Perikarderguss, Kapillarlecksyndrom sowie einige neuropathische Symptome werden in der MCD-Gesamtsymptomatik erfasst und sind im MCD-SS nicht abgebildet.

In Tabelle 2 werden Symptome der MCD-Gesamtsymptomatik den entsprechenden UE (preferred terms) zugeordnet, sofern dazu Angaben aus der Studie MCD2001 vorlagen.

Tabelle 2: Symptome der MCD Gesamtsymptomatik und preferred terms

MCD-Gesamtsymptomatik	UE preferred Terms	Placebo	Siltuximab	3 % Unterschied[1)]
allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD				
Fatigue	Fatigue	10 (38,5)	18 (34,0)	4,5
Unwohlsein	Malaise	5 (19,2)	15 (28,3)	9,1
Hyperhidrose	Hyperhidrosis	4 (15,4)	10 (18,9)	3,5
Nachtschweiß	Night sweats	3 (11,5)	9 (17,0)	5,5
Fieber	Pyrexia	2 (7,7)	6 (11,3)	3,6
Gewichtsverlust	Weight decreased	4 (15,4)	4 (7,5)	7,9
Anorexie	Decreased appetite	4 (15,4)	9 (17,0)	
Tumorschmerz	Tumour pain	4 (15,4)	4 (7,5)	7,9
Atemnot	Dyspnoea	9 (34,6)	13 (24,5)	10,1
Juckreiz	Pruritus	3 (11,5)	22 (41,5)	30,0
Autoimmunphänomene				
Störung des Autoimmunsystems	-	-	-	-
Störung des Immunsystems	Immune system disorder	0	1 (1,9)	
Wassereinlagerung				
Gesichtsödem	Face oedema	1 (3,8)	6 (11,3)	7,5
periorbitale Ödeme	Periorbital oedema	1 (3,8)	3 (5,7)	
generalisierte Ödeme	Generalised oedema	2 (7,7)	7 (13,2)	5,5
lokalisierte Ödeme	Localised oedema	1 (3,8)	11 (20,8)	17,0
Stammödeme	-	-	-	-
Nackenödem	-	-	-	-
Pleuraerguss	Pleural effusion	3 (11,5)	3 (5,7)	5,8
Perikarderguss	Pericardial effusion	0	1 (1,9)	
Genitalödem	Oedema genital	1 (3,8)	2 (3,8)	
Kapillarlecksyndrom	-	-	-	-
Geschwollene Glieder	Oedema peripheral	6 (23,1)	17 (32,1)	9,0
Aszites	Ascites	2 (7,7)	3 (5,7)	
Neuropathische Symptome				
periphere sensorische Neuropathie	Peripheral sensory neuropathy	5 (19,2)	13 (24,5)	5,3
periphere motorische Neuropathie	Peripheral motor neuropathy	2 (7,7)	6 (11,3)	3,6
andere Störungen des Nervensystems	-	-	-	-
Hauterkrankungen				
Haut Hyperpigmentierung	Skin hyperpigmentation	0	5 (9,4)	9,4
makulopapulöser Hautausschlag	Rash maculo-papular	3 (11,5)	18 (34,0)	22,5
andere Hautirritationen	-	-	-	-
papulopostulärer Hautausschlag	-	-	-	-
Hautausschlag/Akne	Acne Rash	0 1 (3,8)	1 (1,9) 7 (13,2)	9,4
Hautverhärtung	Skin induration	1 (3,8)	2 (3,8)	
Purpura	Purpura	0	2 (3,8)	3,8

Grün: ≥ 3 Prozentpunkte weniger im Siltuximab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm
Rot: ≥ 3 Prozentpunkte weniger im Placebo-Arm im Vergleich zum Siltuximab-Arm
Grau: < 3 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Therapiearmen

In der letzten Spalte der Tabelle 2 wurden die Symptome bzw. preferred terms dargestellt und farblich markiert, die in einem der Therapie-Arme (Siltuximab oder Placebo) mit einem Unterschied von mehr als 3 Prozentpunkten auftraten. Im Siltuximab-Arm traten vor allem Juckreiz (41,5% vs. 11,5%), lokalisierte Ödeme (20,8% vs. 3,8%) und makulopapulöser Hau-

tausschlag (34,0% vs. 11,5%) häufiger auf als im Placebo-Arm. Seltener traten im Siltuximab-Arm Fatigue (34,0% vs. 38,5%), Gewichtsverlust (7,5% vs. 15,4%), Tumorschmerz (7,5% vs. 15,4%), Atemnot (24,5% vs. 34,6%) und Pleuraerguss (5,7% vs. 11,5%) auf. Bei der Betrachtung der UE muss berücksichtigt werden, dass die mediane Behandlungszeit, und damit auch die Beobachtungszeit für UE im Siltuximab-Arm doppelt so lang war wie im Placebo-Arm.

Fazit

Aus den vorliegenden Daten der Studie MCD2001 kann kein eindeutiger Grund für die Abweichungen der Ergebnisse zwischen den beiden Instrumenten MCD-Gesamtsymptomatik und MCD-SS abgeleitet werden. Folgende Aspekte könnten einen Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt haben:

1. Der MCD-Gesamtsymptomatikwert musste für mindestens 18 Wochen einen Rückgang von mindestens 50% aufweisen, damit ein Ansprechen der Symptomatik festgestellt werden konnte. Für den MCD-SS reichte die einmalige Reduktion um mindestens einen Punkt. 57% der Patienten im Siltuximab-Arm konnten ein Ansprechen der MCD Gesamtsymptomatik in der Studie MCD2001 erreichen und 63% erreichten eine Reduktion um einen Punkt auf der MCD-SS. Im Placebo-Arm erreichten 19% der Patienten ein Ansprechen der MCD Gesamtsymptomatik und 50% der Patienten erreichten eine Reduktion um einen Punkt auf der MCD-SS. Möglicherweise könnte der hohe Effekt im Placebo-Arm für den MCD-SS darauf zurückzuführen sein, dass gelegentliche Verbesserung der Symptomatik bei vielen Patienten in beiden Therapiearmen beobachtet werden konnten, diese aber im Placebo-Arm nicht für längere Zeit aufrechterhalten wurden während Patienten im Siltuximab-Arm der Symptome länger aufrechterhalten konnten.
2. Im MCD-SS wurde neben Fatigue auch Müdigkeit, Energielosigkeit und Schwächegefühl abgefragt. Diese letzten drei Symptome sind eng verwandt mit der Fatigue und wurden in der MCD-Gesamtsymptomatik nicht gesondert erfasst. Damit bilden 4 von 16 (25%) Symptomen die im MCD-SS gemessen werden Fatigue ab, während in der MCD-Gesamtsymptomatik Fatigue 1 von 34 Symptomen ausmacht. Obwohl sich bei den UE eine geringere Rate an Fatigue im Siltuximab-Arm zeigte, konnte im Fatigue Fragebogen FACIT-F bei in beiden Gruppen deutlicher Verbesserung kein Unterschied zwischen dem Siltuximab-Arm und dem Placebo-Arm gezeigt werden (79% vs. 81% ansprechen um mindestens 3 Punkte im FACIT-F Fragebogen). Der geringere Unterschied bei der Verbesserung der Symptome im MCD-SS im Vergleich zur MCD-Gesamtsymptomatik könnte durch die stärkere Berücksichtigung der Fatigue bzw. mit Fatigue verwandten Symptomen im MCD-SS erklärbar sein.
3. Während die MCD-Gesamtsymptomatik durch den Prüfarzt beurteilt wurde, wurde der MCD-SS durch die Patienten selbst ausgefüllt. Möglicherweise wurden Symptomverbesserungen im Placebo-Arm von den Prüfärzten als weniger ausgeprägt eingestuft als durch die Patienten. Da die Prüfärzte verblindet waren bleibt jedoch offen, warum sich ein solcher Effekt bei der Fremdbeurteilung zeigte.

In Tabelle 2 wurden die Symptome, die in der MCD-Gesamtsymptomatik erfasst wurden, als UE preferred terms im Siltuximab-Arm und im Placebo-Arm dargestellt. Die meisten Symptome traten häufiger im Siltuximab-Arm auf als im Placebo-Arm. Bei dieser Darstellung muss jedoch beachtet werden, dass die Patienten im Siltuximab-Arm die Studienmedikation mehr als doppelt so lange erhielten wie die Patienten im Placebo-Arm (mediane Behandlungsdau-

er: 375 Tage vs. 152 Tage; mediane Anzahl an Infusionen: 19 vs. 8) und damit eine deutlich längere Zeit der Wahrscheinlichkeit ausgesetzt waren, dass ein entsprechendes UE auftritt. Eine Darstellung der UE preferred terms nach Patientenjahren wurde vom pU nicht vorgelegt. Die UE, die im Siltuximab-Arm deutlich häufiger auftraten waren Juckreiz (41,5% vs. 11,5%), lokalisierte Ödeme (20,8% vs. 3,8%) und makulopapulöser Hautausschlag (34,0% vs. 11,5%). Diese Symptome sind möglicherweise assoziiert mit Gabe von Siltuximab als i.v. Infusion. Darüber hinaus traten Unwohlsein, Hautausschlag, Hauthyperpigmentierung, peripheres Ödem und Gesichtsödem häufiger in der Placebo-Gruppe auf.