

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Siltuximab (Sylvant[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.06.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt der Studie MCD2001(verblindete Behandlungsphase)	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10 Kategorien und zugehörige Symptome zur Bildung des MCD-Gesamtsymptomatikwertes	15
Tabelle 1-11: Übersicht patientenrelevanter Zusatznutzen.....	19
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)	16
Abbildung 2: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“).....	17
Abbildung 3: Dauer der Symptomverbesserung bei Patienten, die angesprochen haben.....	18

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best Supportive Care
Bspw.	Beispielsweise
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Castleman Disease Deutsch: Castleman-Erkrankung
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Clinical Study Report
DDD	Defined Daily Dose
DVT	Deep Vein Thrombosis
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GP	Glykoprotein
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6 Rezeptor
IMS	IMS Health Incorporated
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
MCD	Multicentric Castleman Disease Deutsch: Multizentrische Castleman Erkrankung
PKV	Private Krankenversicherung
PRO	Patient Reported Outcome

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SF36	Short Form 36
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
UCD	Unicentric Castleman Disease Deutsch: Unizentrische Castleman Erkrankung
u.a.	unter anderem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
vIL-6	Virales IL-6
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Stephanie Rösberg
Position:	Young Professional Market Access
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
Telefon:	+49 2137 955 5974
Fax:	+49 2137 955 931
E-Mail:	sroensbe@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Siltuximab
Handelsname:	Sylvant®
ATC-Code:	L04AC11

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Siltuximab ist ein monoklonaler, chimärer Antikörper, der stabile Komplexe mit löslichen, bioaktiven Formen des humanen Interleukin-6 (IL-6) bildet. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das durch eine Vielzahl von Zelltypen wie T- und B-Zellen, Lymphozyten, Monozyten und Fibroblasten sowie malignen Zellen produziert wird. Die Deregulierung von IL-6 Signalen ist ein Kernmechanismus bei der Entwicklung von verschiedenen entzündlichen und malignen Erkrankungen. Bei Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung (engl. MCD) wird IL-6 in großen Mengen in den hyperplastischen Lymphknoten produziert. Diese Überproduktion führt zu verschiedenen systemischen Symptomen bei MCD und resultiert in einer erhöhten Proliferation der B-Lymphozyten, Lymphknotenvascularität und entzündlichem Ansprechen. Siltuximab verhindert die Bindung des humanen IL-6 sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6 Rezeptoren (IL-6R) mit hoher Affinität und Spezifität durch eine Hemmung des hexamerischen Signalisierungskomplex mit dem Glykoprotein GP130 an der Zelloberfläche.

Bei der MCD handelt es sich um eine seltene und aggressive lymphoproliferative Erkrankung, für die vor der Zulassung von Siltuximab weder in Europa noch den USA eine zugelassene Behandlungsmöglichkeit existierte. Es gibt somit weder einen klinischen Goldstandard für die MCD noch vergleichbare Therapieoptionen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
SYLVANT [®] ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind.	22.05.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Der Wirkstoff Siltuximab (Handelsname: Sylvant[®]) ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung (engl. MCD), die negative Testergebnisse für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das humane Herpesvirus-8 (HHV8) haben.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Siltuximab + BSC bei MCD	Placebo + BSC
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für Siltuximab wurde eine Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Die Anerkennung als Arzneimittel für seltene Leiden für die Behandlung der MCD erfolgte am 30.11.2007. Das Arzneimittel ist unter der Nummer EU/3/07/508 in das Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen. Ein positives Votum der CHMP (engl.: Committee for Medicinal Products for Human Use) für die Zulassung erfolgte am 21.03.2014.

Der medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Siltuximab gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die Kommission am 22.05.2014 vergeben wurde, als belegt. Für den klinischen Vergleich und der daraus resultierenden Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Siltuximab wird die Vergleichstherapie aus der Phase II-Zulassungsstudie MCD2001 gewählt.

Es fanden keine Beratungsgespräche mit dem G-BA statt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte für die Indikation „erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind“ basiert auf der internationalen, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-II-Studie MCD2001 mit 79 Patienten. Die Studie MCD2001 vergleicht Siltuximab + BSC mit Placebo + BSC. Die Gabe von Placebo erfolgte analog zur Gabe von Siltuximab im Interventionsarm und wurde als intravenöse Infusion über die Dauer von einer Stunde alle drei Wochen appliziert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Siltuximab + BSC und Placebo +BSC).

Die Studie umfasste eine verblindete und eine unverblindete Behandlungsperiode. Wenn bei einem Patienten ein Behandlungsversagen vor dem präspezifizierten, zeitgetriebenen Datenschnitt (primäre Analyse) dokumentiert wurde, wurde er entblindet. In der verblindeten Behandlungsphase wurden die Patienten durchschnittlich 61 Wochen mit Siltuximab oder 31 Wochen mit Placebo behandelt. Stellte sich nach der Entblindung heraus, dass der Patient in der Placebo-Gruppe war, hatte er die Option innerhalb der unverblindeten Behandlungsphase alle drei Wochen mit Siltuximab behandelt zu werden. Die Daten dieser Patienten (13 von 26 Placebo Patienten) sind jedoch nicht in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte eingegangen, da sie ab dem Zeitpunkt der Entblindung zensiert wurden. Eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund eines cross-over Effekts ist somit auszuschließen. Gehörte der Patient der Siltuximab-Gruppe an, wurde die Behandlung unterbrochen und er erhielt eine Abschlussvisite, bevor er in die Nachbeobachtungsphase eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts von der Behandlung profitierten (definiert als vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder stabiler Erkrankungszustand inklusive einer Stabilisation oder Verbesserung in den Symptomen), konnten die Behandlung mit Siltuximab im Rahmen der Anschlussstudie MCD2002 fortführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zum Zusatznutzen basierend auf der Studie MCD2001:

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt der Studie MCD2001 (verblindete Behandlungsphase)

Patientenrelevanter Endpunkt	Placebo N=26 n (%)	Siltuximab N=53 n (%)	Effektmaß ; [95% KI]; p-Wert	Interpretation
Mortalität				
Gesamtüberleben	24 (92)	53 (100)	1-Jahresüberlebensrate: 100% Siltuximab vs. 92% Placebo	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Morbidität				
Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)*	5 (19,2)	30 (56,6)	OR = 5,48; 95% KI [1,79; 16,73]; p = 0,0030	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab
Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome (CR+PR)*	Mittlere Dauer in Tagen: 298	Mittlere Dauer in Tagen: 438	MW-Differenz: 139,10; 95% KI [27,10; 251,10] p = 0,0100	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab
Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome (CR + PR)*	Mediane Zeit in Tagen: 22	Mediane Zeit in Tagen: 33	HR = 0,72; 95% KI [0,03;1,89] p = 0,5031	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Dauerhaftes vollständiges Abklingen der Symptome (CR)*	0 (0)	13 (24,5)	OR = 17,67 95% KI [1,01; 309,98] p = 0,0495	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab
Dauer des dauerhaften, vollständigen Abklingens der Symptome (CR)*	Mittlere Dauer in Tagen: NA	Mittlere Dauer in Tagen: 418	Kein Ansprechen in der Placebogruppe. Keine Auswertung möglich.	Überlegenheit Siltuximab
Zeit bis zum dauerhaften vollständigen Abklingen der Symptome (CR)*	Mediane Zeit in Tagen: NA	Mediane Zeit in Tagen: 105	Kein Ansprechen in der Placebogruppe. Keine Auswertung möglich.	Überlegenheit Siltuximab
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)*	0 (0)	18 (33,9)	OR = 27,62; 95% KI [1,59; 479,26]; p = 0,0200	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab
Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)	Mittlere Dauer in Tagen: NA	Mittlere Dauer in Tagen: 366	Kein Ansprechen in der Placebogruppe. Keine Auswertung möglich.	Überlegenheit Siltuximab
Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)	Mediane Zeit in Tagen: NA	Mediane Zeit in Tagen: 155	Kein Ansprechen in der Placebogruppe. Keine Auswertung möglich.	Überlegenheit Siltuximab
Ansprechen des Tumors (CR+PR)	1 (3,8)	20 (37,7)	OR = 15,15; 95% KI [1,90; 120,62]; p = 0,0100	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt	Placebo N=26 n (%)	Siltuximab N=53 n (%)	Effektmaß ; [95% KI]; p-Wert	Interpretation
Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)	Mittlere Dauer in Tagen: 70	Mittlere Dauer in Tagen: 354	Nur 1 Patient hat unter Placebo angesprochen. Keine Auswertung möglich	Überlegenheit Siltuximab
Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)	Mediane Zeit in Tagen: 65	Mediane Zeit in Tagen: 155	HR = 0,16; 95% KI [0,01;1,56]; p = 0,1158	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Versagen der Behandlung	16 (61,5)	20 (37,7)	OR = 0,38; 95% KI [0,1400; 0,9950] p = 0,0488	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab
Zeit bis zum Versagen der Behandlung	Mediane Zeit in Tagen: 134	Mediane Zeit in Tagen: NA	HR = 0,40 95% KI = [0,20; 0,78] p = 0,0067	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab
Abbruch der Corticosteroidtherapie	1 von 9 (11,1)	4 von 13 (30,8)	OR = 3,56 95% KI [0,33; 38,78] p = 0,3000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SF-36 MCS	9 (34,6)	34 (68,0)	HR ^a = 2,41; 95% KI [1,14;5,10]; p ^b = 0,0130	Statistisch signifikanter Vorteil Siltuximab
SF-36 PCS	8 (30,8)	24 (48)	HR ^a = 1,42 95% KI [0,63;3,20] p ^b = 0,3941	Kein statistisch signifikanter Unterschied
FACIT-F	21 (80,8)	41 (78,8)	HR ^a = 1,05 95% KI [0,62;1,78] p ^b = 0,8627	Kein statistisch signifikanter Unterschied
MCD-SS	13 (50)	32 (62,7)	HR ^a = 1,37 95% KI [0,72; 2,63] p ^b = 0,3372	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Nebenwirkungen				
Gesamtrate aller UE's	25 (96,2)	53 (100)	OR = 6,29 95% KI [0,25;159,94] p = 0,2700	Kein statistisch signifikanter Unterschied
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	14 (53,8)	25 (47,2)	OR = 0,77 95% KI [0,30; 1,96] p = 0,5800	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesamtrate aller SUE	5 (19,2)	12 (22,6)	OR = 1,23 95% KI [0,38; 3,95] p = 0,7300	Kein statistisch signifikanter Unterschied
SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	4 (15,4)	10 (18,9)	OR = 1,28 95% KI [0,36; 4,55] p = 0,7000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
UE die zum Therapieabbruch führten	10 (38,5)	12 (22,6)	OR = 0,47 95% KI [0,17; 1,30] p = 0,1400	Kein statistisch signifikanter Unterschied
OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: nicht auswertbar * Mindestdauer von 18 Wochen a) Hazard Ratio und 95% KI eines Cox proportionalen Risikomodells, adjustiert für den Stratifizierungsfaktor b) Der p-Wert basiert auf einem log-rank Test adjustiert für den Stratifizierungsfaktor				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die gesamte Studienpopulation ergab sich somit infolge einer Therapie mit Siltuximab + BSC eine weitestgehend statistisch signifikante oder numerische Verbesserung der Mortalitäts-, Morbiditäts- und gesundheitsbezogener Lebensqualitätsendpunkte. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtrate der UE's und SUE's, sowie im Auftreten von Grad 3/4 UE und UE, die zum Studienabbruch führten.

Es ist nicht von einer Effektmodifikation aufgrund von Subgruppen auszugehen.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Siltuximab + BSC bei MCD	Ja (erheblich)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Auf Basis der Anforderungen für Orphan Drugs wird gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V sowie §12 des 5. Kapitels der Verfo G-BA mit Vorlage dieses Dossiers das **Ausmaß des Zusatznutzens** anhand der Zulassungsstudie MCD2001 dargestellt. Sie vergleicht den Effekt von Siltuximab + BSC mit Placebo + BSC.

Nach Abwägung der positiven und negativen Nutzenaspekte ist das **Ausmaß des Zusatznutzens** infolge einer Siltuximab-Therapie gegenüber der in der Studie zugrunde gelegten Vergleichsgruppe für die gesamte Zielpopulation als **erheblich** einzustufen. Dies folgt aus der in §5 des 5. Kapitels der Verfo G-BA festgelegten Definition eines erheblichen Zusatznutzens, die eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens beschreibt. Eine solche Verbesserung umfasst eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine Verlängerung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlebensdauer. Diese gesetzlichen Anforderungen zur Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens werden durch eine Behandlung mit Siltuximab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC erfüllt.

Mortalität

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 422 Tage. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht erreicht, doch deuten die vorläufigen Auswertungen der Kaplan-Meier-Kurven darauf hin, dass durch Siltuximab eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden kann.

Morbidität

Der in der Studie erfasste Endpunkt des vollständigen, dauerhaften Abklingens der Symptome (CR) wurde von 13 Patienten in der Siltuximab-Gruppe und keinem Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht. Das dauerhafte Abklingen (CR+PR) wurde bei 30 Patienten in der Siltuximab- und 5 Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht. Beide Ergebnisse sind statistisch signifikant.

Das Abklingen der Symptome beruht ausschließlich auf patientenrelevanten Symptomen. Um zu veranschaulichen, welche Gruppen an Symptomen unter der Behandlung mit Siltuximab besonders stark zurückgegangen sind, wurden 34 häufig auftretende MCD-Symptome zur Berechnung eines MCD-Gesamtsymptomatikwertes verwendet und in fünf Kategorien unterteilt.

Tabelle 1-10 Kategorien und zugehörige Symptome zur Bildung des MCD-Gesamtsymptomatikwertes

Kategorie	Zugehörige Symptome
Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten	<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit • Hyperhidrose • Nachtschweiß • Fieber • Gewichtsverlust • Anorexie • Tumorschmerz • Dyspnoe • Pruritus • Unwohlsein
Autoimmunphänomene	<ul style="list-style-type: none"> • Störung des Autoimmunsystems • Störung des Immunsystem
Flüssigkeitsretention	<ul style="list-style-type: none"> • Geschwollene Glieder • Gesichtsoedem • Periorbitale Ödeme • Generalisierte Ödeme • Lokalisierte Ödeme • Stammödem • Nackenödem • Pleuraerguss

Kategorie	Zugehörige Symptome
	<ul style="list-style-type: none"> • Perikarderguss • Genitalödem • Kapillarlecksyndrom • Aszites
Neuropathische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Periphere sensorische Neuropathie • Periphere motorische Neuropathie • Andere Störungen des Nervensystems
Erkrankungen der Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Haut Hyperpigmentierung • Maculopapulärer Hautausschlag • Andere Hautirritationen • Papulopostulärer Hautausschlag • Hautausschlag/ Akne • Hautverhärtung • Purpura

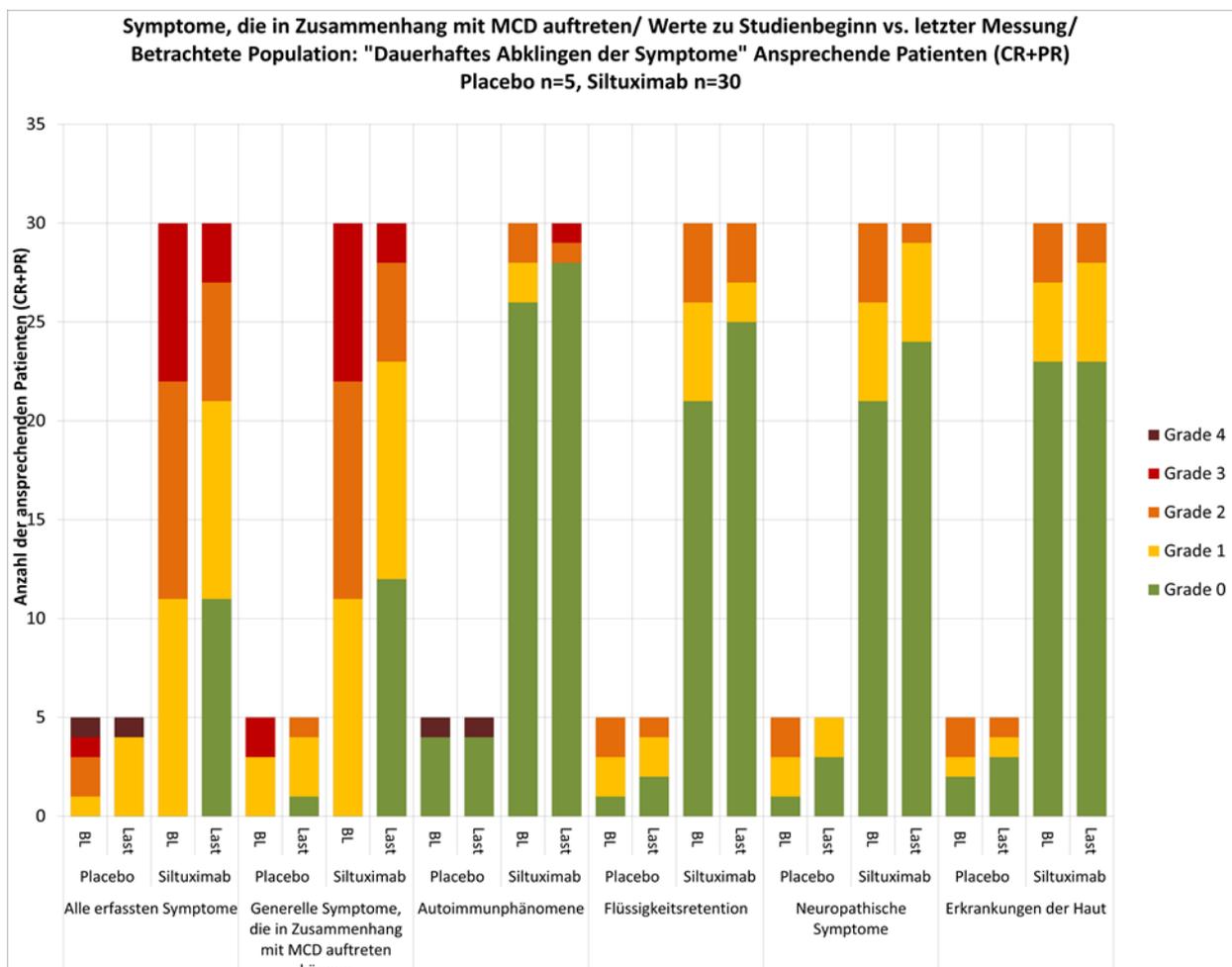


Abbildung 1: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In mehr als 77% der Fälle lagen bei den Patienten zu Studienbeginn vier oder mehr Symptome gleichzeitig vor. 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. Der Vorteil einer Behandlung mit Siltuximab wird nicht nur in der Anzahl der ansprechenden Patienten deutlich (30 vs. 5), sondern auch wenn man sich die Verbesserung der Symptome betrachtet, die in allen fünf erfassten Kategorien zu erkennen ist.

Der Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ ist ein kombinierter Endpunkt aus „Dauerhaftem Abklingen der Symptome“ und „Ansprechen auf den Tumor“. Er wurde von 18 Patienten in der Siltuximab-Gruppe und keinem Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht.

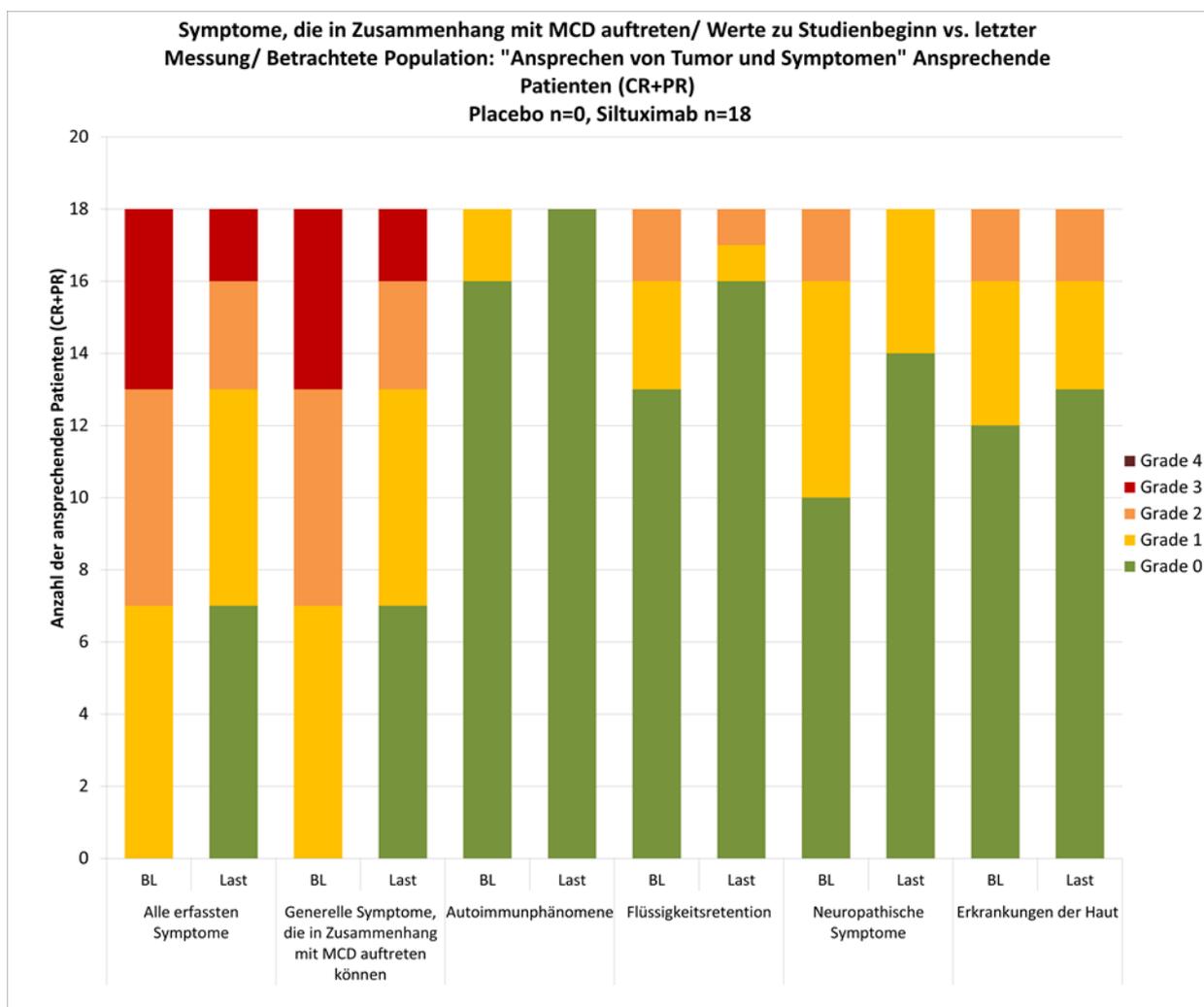


Abbildung 2: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch in diesem kombinierten Endpunkt konnte eine deutliche Symptomverbesserung in jeder der fünf gebildeten Kategorien belegt werden.

Das dauerhafte Abklingen wurde definiert als ein mindestens 18-wöchiges Anhalten der Symptomverbesserung. Die Ergebnisse zeigen, dass das mediane Ansprechen sogar über mehr als 400 Tage anhält und der wahre Wert als deutlich höher angenommen werden kann, da viele Patienten zum Zeitpunkt der primären Analyse noch ansprachen und ihre Daten zensiert wurden.

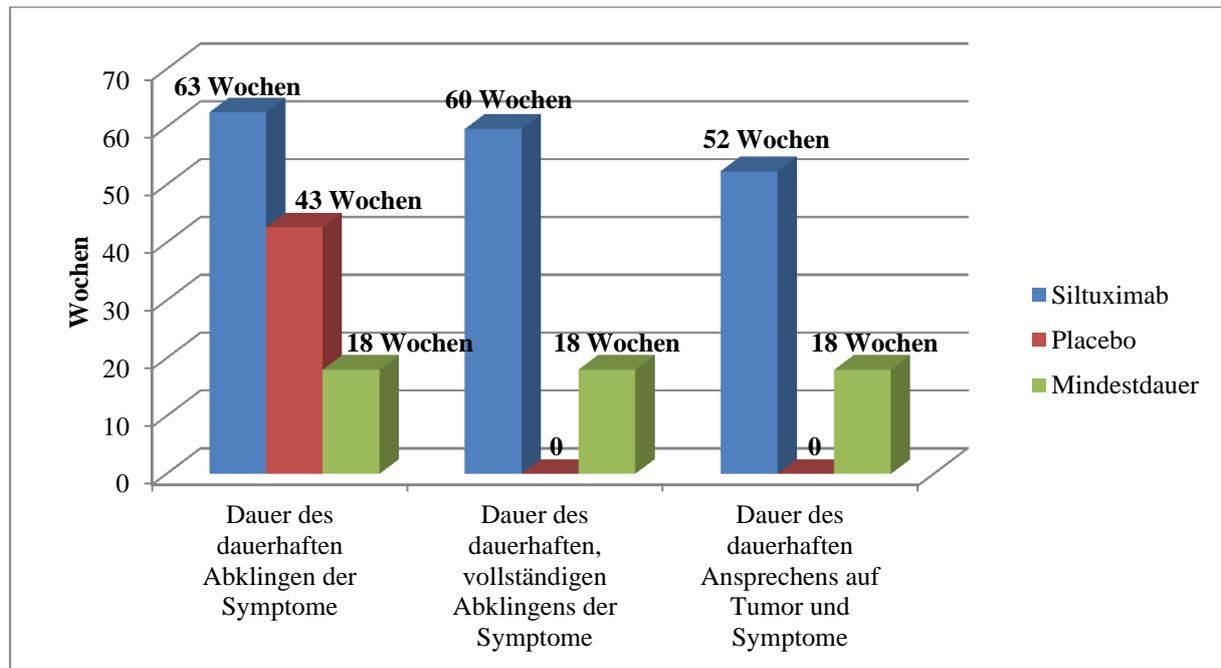


Abbildung 3: Dauer der Symptomverbesserung bei Patienten, die angesprochen haben.

Ein weiterer Vorteil von Siltuximab besteht in dem statistisch signifikant geringeren Versagen der Behandlung. Darüber hinaus ist die Zeit bis zum Behandlungsversagen unter Siltuximab statistisch signifikant verlängert. Ebenfalls wurde in der Studie gezeigt, dass mit einem Ansprechen des Tumors auch gleichzeitig eine Verringerung patientenrelevanter Symptome einhergeht. Die im Rahmen der MCD ausgebildeten Tumore treten häufig direkt an der Hautoberfläche auf, sodass der Patient selbst den Tumorrückgang beobachten kann. Gegenüber der gesetzten Vergleichstherapie ist der medizinische Zusatznutzen bezogen auf das Ansprechen des Tumors ebenfalls als erheblich einzustufen.

Lebensqualität

Der validierte Fragebogen SF-36 MCS zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des mentalen Gesundheitszustandes der Patienten unter Siltuximab-Behandlung. Die Auswertungen des krankheitsspezifischen MCD-SS Fragebogen zeigt einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Siltuximab. Die Lebensqualität der Patienten wird unter Siltuximab verbessert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse

Durch die Anwendung von Siltuximab ergeben sich keine zusätzlichen Schäden oder UE, vielmehr waren die Nebenwirkungen trotz einer etwa doppelt so langen Therapiedauer auf Placebo-Niveau.

Schlussfolgerungen

Für die Patienten mit MCD steht erstmals ein wirkungsvolles und im Verhältnis zu Placebo nebenwirkungsarmes Arzneimittel zur Verfügung, das neben einer statistisch signifikanten Symptomreduktion auch Auswirkung auf das Gesamtüberleben hat und damit die Behandlungschancen für diese Patienten dramatisch verbessert.

Tabelle 1-11: Übersicht patientenrelevanter Zusatznutzen

Patientenrelevanter Endpunkt	Einstufung des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	Kein Zusatznutzen
Morbidität	
Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)	Erheblich OR = 5,48; 95% KI [1,79; 16,73]; p = 0,003
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)	Erheblich OR = 27,62; 95% KI [1,59; 479,26]; p = 0,02
Ansprechen des Tumors (CR+PR)	Erheblich OR = 15,15; 95% KI [1,90; 120,62]; p = 0,01
Versagen der Behandlung	Gering OR = 0,38; 95% KI [0,14; 0,9950]; p = 0,0488
Zeit bis zum Versagen der Behandlung	Beträchtlich OR = 0,397; 95% KI [0,204; 0,775]; p = 0,0067
Abbruch der Corticosteroidtherapie	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36 MCS	Beträchtlich HR = 2,412; 95% KI [1,142; 5,091]; p = 0,0173
SF-36 PCS	Kein Zusatznutzen
FACIT-F	Kein Zusatznutzen
MCD-SS	Kein Zusatznutzen
Nebenwirkungen	größerer/ geringerer Schaden nicht belegt

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind. Die Zielpopulation entspricht somit der Studienpopulation.

Die MCD ist eine seltene aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die mit einer ausgeprägten B-Symptomatik (zum Beispiel Fieber, Nachtschweiß, Fatigue oder Gewichtsverlust) einhergeht. Des Weiteren sind ausgeprägte Panzytopenien, Multiorganversagen oder eine Progression hin zu malignen Lymphomen möglich. Eine Diagnose erfolgt per Ausschluss anderer Systemerkrankungen und zieht sich meist über Jahre hinweg.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Siltuximab schließt die therapeutische Lücke in der Therapie der MCD, für die bislang keine zugelassene Therapieoption verfügbar ist.

MCD ist ein sehr seltenes, komplexes Leiden mit erheblichen Komplikationen und Problemen für die betroffenen Patienten. Die Konstellation von schmerzhaften und allgemein schwächenden Symptomen, die einen starken Einfluss auf physische und mentale Gesundheit haben, progressiv das Immunsystem schwächen und im schlimmsten Fall zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, ist sehr belastend für die Patienten. Sie erhalten aufgrund der selten auftretenden Erkrankung häufig jahrelang falsche Diagnosen, was die ohnehin schon hohe Last der Erkrankung noch verstärkt. Zudem sind die Patienten im Fall einer späten, aber dann richtigen Diagnose mit der zusätzlichen Frustration konfrontiert, dass es keine zugelassenen Behandlungsoptionen gibt und darüber hinaus auch keine Leitlinien, die eine adäquate Behandlung beschreiben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Behandlung der MCD-Patienten werden bislang nur Substanzen ohne spezifische Zulassung für eine MCD-Therapie eingesetzt. Typischerweise greifen die behandelnden Ärzte auf Therapieoptionen zurück, die bei anderen lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter auch Lymphomen, Anwendung finden. Eine Untersuchung dieser Wirkstoffe auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei MCD-Patienten ist bisher nicht erfolgt.

Es bedarf somit einer speziell für die MCD zugelassenen Behandlungsoption, die auf robusten klinischen Daten basiert und einen dauerhaften Rückgang des Tumors sowie der Symptome ermöglicht.

Siltuximab zeigt anhand seiner Zulassungsstudie diese Therapieerfolge und weist eine gute Verträglichkeit ohne zusätzliche Neben- oder Wechselwirkungen auf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Siltuximab + BSC bei MCD	118-744 Patienten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Siltuximab + BSC bei MCD	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV-8-negativ sind	erheblich	118-744 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Siltuximab + BSC bei MCD	112.128,67 € (34 Ampullen Sylvant® 400 mg) + 275,55 € (Infusionstherapie) + 8,67 € (kleines Blutbild) + 6,93 € (Differenzialblutbild) GESAMT: 112.419,81 €	13.231.182,99 € - 83.423.730,05 € + 32.514,55 € - 205.006,97 € + 1.022,47 € - 6.446,76 € + 817,98 € - 5.157,41 € GESAMT: 13.265.537,98 € - 83.640.341,19 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.265.537,98 € - 83.640.341,19 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Siltuximab + BSC bei MCD	Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind	112.128,67 € (34 Ampullen Sylvant® 400 mg) + 275,55 € (Infusionstherapie) + 8,67 € (kleines Blutbild) + 6,93 € (Differenzialblutbild) GESAMT: 112.419,81 €	13.231.182,99 € - 83.423.730,05 € + 32.514,55 € - 205.006,97 € + 1.022,47 € - 6.446,76 € + 817,98 € - 5.157,41 € GESAMT: 13.265.537,98 € - 83.640.341,19 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
13.265.537,98 € - 83.640.341,19 €

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Eine zVT ist gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V nicht darzustellen.					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Da es sich bei Siltuximab um ein Orphan Drug handelt gibt es keine zVT. Für den klinischen Vergleich wird die Vergleichstherapie aus der Phase II-Zulassungsstudie MCD2001 gewählt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fachinformation zu Sylvant[®]. Siltuximab soll von medizinischem Fachpersonal und unter angemessener medizinischer Überwachung gegeben werden.

Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind, werden mit Sylvant[®] in der empfohlenen Dosierung über einen definierten Zeitraum bis zu einem Therapieversagen unter Beachtung der Voraussetzung für eine Erst- und eine Wiederholungsbehandlung therapiert.

Die Therapieempfehlungen beim Auftreten einer schweren Infektion, einer schweren nicht-hämatologischen Toxizität, einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, anaphylaktischen oder schweren allergischen Reaktionen oder einem Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen sind in der Fachinformation genau definiert.

Die hämatologischen Parameter (Absolute Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin) sollen während der ersten zwölf Monate der Behandlung vor jeder Infusion mit Sylvant[®] und danach bei jedem dritten Behandlungszyklus bestimmt werden. Die Patienten sollen auf Anzeichen für schwerwiegende Infektionen überwacht werden. Weiterhin sollen folgende Patienten sorgfältig überwacht werden:

- Patienten sowohl mit bekannter Leberfunktionsstörung als auch mit erhöhten Transaminasewerten oder einem erhöhten Bilirubinspiegel
- Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die CYP450 Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind

Für Kinder und Jugendliche, ältere Patienten, Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung, Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen während der Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen zusammen. Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bezüglich der nachfolgend aufgeführten Punkte sind in der Fachinformation erläutert:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bestehende und auftretende aktive schwerwiegender Infektionen
- Hypoglobulinämie
- Behandlung der Patienten mit positivem Nachweis des Hepatitis B-Oberflächenantigens
- Impfungen
- Lipidwerte
- Malignitäten
- Gastrointestinale Perforation

Die Zubereitung der Infusion muss unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) und Beachtung der schrittweisen Anleitungen zur Herstellung erfolgen. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion sollen medizinisches Fachpersonal und entsprechende Arzneimittel verfügbar sein.

Durch die Bedingungen für das Inverkehrbringen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Sylvant[®] wird sichergestellt, dass das Arzneimittel der ärztlichen Verschreibung unterliegt und regelmäßige Unbedenklichkeitsberichte angefertigt werden. Die Pharmakovigilanzaktivitäten sowie die im RMP (Risk-Management-Plan) definierten routinemäßigen und zusätzlichen Risiko-Minimierungs-Aktivitäten sollen die Risiken bei der Anwendung von Sylvant[®] minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch sichern.