

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Siltuximab (Sylvant[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3A

Multizentrische Castleman-Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	42
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	44
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	52
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	53
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	54
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	60
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ärztlich berichtete Symptome von MCD-Patienten während des Beobachtungszeitraum der Studie (Robinson et al., 2014)	15
Tabelle 3-2: MCD HIV-negative Inzidenz- und Prävalenzabschätzung für das Jahr 2014	27
Tabelle 3-3: Abschätzung der HIV- und HHV8-negativen MCD Prävalenz- und Inzidenzentwicklung über die nächsten 5 Jahre	28
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	41
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	41
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	42
Tabelle 3-14: Therapie Voraussetzungen	47
Tabelle 3-15: Tabellarische Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen (RMP VI.1.4)	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologische Folgen der Überproduktion von IL-6 bei MCD, adaptiert nach (van Rhee et al., 2010).....	14
Abbildung 2: Anzahl der zusammenhängenden Erkrankungsbedingungen bei MCD-Patienten adaptiert nach (Talat und Schulte, 2011).....	17
Abbildung 3: Multiple erythematöse Tumore und Plaques im Halsbereich bei einer 42-jährigen MCD- Patientin (Ahmed et al., 2007).....	18
Abbildung 4: Patientenberichtete MCD-Symptome (Teschendorf et al., 2010).....	19
Abbildung 5: Vergleich der SF-36 Domain-Summenscores von MCD-Patienten, mit denen von Patienten, die an anderen schweren Erkrankungen leiden.....	19
Abbildung 6: Klinische Studien bei HIV- und HHV8-negativen MCD-Patienten. Adaptiert nach (El-Osta und Kurzrock, 2011, Waterston und Bower, 2004, Janssen, 2013)..	22
Abbildung 7: Durchgeführte Rechenschritte zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2014 am Beispiel von Szenario 1	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ApU	Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best Supportive Care
bspw	beispielsweise
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Castleman Disease Deutsch: Castleman Erkrankung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use Deutsch: Ausschuss für Humanarzneimittel
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Clinical Study Report
CYP450	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DVP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DVT	Deep Vein Thrombosis Deutsch: Tiefe Venenthrombose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GP	Glykoprotein
HD	Hodgkin Disease Deutsch: Hodgkin Erkrankung
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Humanes Immundefizienz Virus

Abkürzung	Bedeutung
HV	Hyalin vaskulärer Typ
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Deutsch: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6 Rezeptor
IMS	IMS Health Incorporated
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
MCD	Multicentric Castleman Disease Deutsch: Multizentrische Castleman Erkrankung
MCD-SS	Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale Deutsch: Multizentrische Castleman Erkrankung Symptom Skala
MV	Gemischter Typ
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
PC	Plasmazytärer Typ
PE	Polyethylen
PK	Pharmakokinetik
PKV	Private Krankenversicherung
PO	Polyolefin
POEMS	Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin abnormalities Deutsch: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen
PRO	Patient Reported Outcome
PSUR	Periodic Safety Update Report Deutsch: Regelmäßig zu aktualisierender Unbedenklichkeitsbericht
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid

Abkürzung	Bedeutung
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomized Controlled Trial Deutsch: Randomisierte kontrollierte Studie
RMP	Risikomanagement-Plan
SF36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
Th2	Typ 2 Helferzelle der T-Lymphozyten
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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Der Wirkstoff Siltuximab (Handelsname: Sylvant®) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung (engl. MCD), die negative Testergebnisse für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das humane Herpesvirus-8 (HHV8) haben (Janssen, 2014).

Für Siltuximab wurde eine Zulassung nach Verordnung 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 (Europäische Kommission, 2007). Das Arzneimittel wurde unter der Nummer EU/3/07/508 in das Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen.

Der medizinische Zusatznutzen gilt für den Wirkstoff Siltuximab nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) somit bereits durch die Zulassung, die durch die Kommission am 22.05.2014 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b)).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a), sondern lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen ist (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b)), wird für den klinischen Vergleich und die daraus resultierende Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Siltuximab die Vergleichstherapie aus der Phase II-Zulassungsstudie MCD2001 gewählt (Janssen, 2013). Es handelt sich bei der MCD2001 Studie um eine multizentrische randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Sowohl Patienten im Vergleichsarm, wie auch im Verumarm erhielten Best Supportive Care (BSC) als Basistherapie. Der Verumarm erhielt zusätzlich Siltuximab, wohingegen der Vergleichsarm mit einer Placeboinfusion behandelt wurde.

Die BSC bezeichnet die bestmögliche unterstützende Therapie, die der behandelnde Arzt für jeden Patienten individuell ausgewählt hat.

BSC in der MCD2001 Studie konnte folgende Therapiemöglichkeiten beinhalten (Janssen, 2013):

- Behandlung von Ergüssen (z. B. Drainage, Diuretika)
- Antipyretika, Antipruritika, Antihistaminika
- Schmerzmedikation
- Behandlung von Infektionen (Antibiotika, orale oder topische Antimykotika und antivirale Behandlungen mit Ausnahme des Wirkstoffs Ganciclovir)
- Transfusionen
- Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen (spezifiziert in den institutionellen Richtlinien, Appendix 1 des CSR)
- Probanden, die zum Zeitpunkt des Screenings Corticosteroide erhielten, wurden für die Studie in Erwägung gezogen, solange die Dosis von Prednison nicht 1 mg/kg/Tag (oder äquivalente Dosierungen) überschritt und über die letzten vier Wochen konstant war oder sank.

Die Verwendung anderer Medikationen gegen MCD wurde nicht gestattet. Bei einer Missachtung dieser Studienvorgabe führte die Verwendung zum Studienausschluss.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angabe zum Indikationsgebiet von Siltuximab wurde der Fachinformation entnommen (Janssen, 2014).

Die Entscheidung über die Zulassung von Siltuximab als Orphan Drug wurde dem Dokument der Kommission der Europäischen Gemeinschaft vom 30.11.2007 entnommen (Europäische Kommission, 2007).

Die Angaben zur Vergleichstherapie wurden aus der Zulassungsstudie von Siltuximab MCD2001 abgeleitet (Janssen, 2013).

Die aktuell gültige Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sowie Fragen und Antworten zum Sonderfall Orphan Drug wurden von der Homepage des G-BA heruntergeladen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1 EUROPÄISCHE KOMMISSION 2007. ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION vom 30-XI-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Chimärer anti-Interleukin-6 monoklonaler Antikörper" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates.
- 2 GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2014a. *Fragen zum Sonderfall Orphan Drugs: Sind Orphan Drugs von der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gänzlich ausgenommen?* [Online]. Available: <http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/fragen/#abschnitt-4> [Accessed 09.05.2014].
- 3 GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2014b. *Verfahrensordnung des G-BA* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/> [Accessed 09.05.2014].
- 4 JANSSEN 2013. 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.
- 5 JANSSEN. 2014. *Fachinformation Sylvant 100/400 mg, Stand Juni 2014* [Online]. Available: www.fachinfo.de.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick

Die Castleman-Erkrankung (engl. CD) ist eine sehr seltene Erkrankung, die erstmalig von dem US-Pathologen Benjamin Castleman im Jahr 1956 beschrieben wurde. Sie ist durch vergrößerte hyperplastische Lymphknoten charakterisiert (El-Osta und Kurzrock, 2011). Grundsätzlich können die folgenden histologischen Erscheinungsbilder unterschieden werden:

- *Hyalin-vaskulärer Typ*: Abnormale Follikelbildung mit regressiv veränderten Keimzentren und einer lymphozytenreichen, zwiebelschalartigen, verbreiterten Mantelzone
- *Plasmazellreicher Typ*: Hyperplastisches Keimzentrum und massive Ansammlung polyklonaler Plasmazellen
- *Gemischter Typ*: Beinhaltet Charakteristika, beider oben genannten Typen

Beiden Typen ist die interfollikuläre Gefäßproliferation gemein. Seltener als diese beiden histologischen Typen ist die plasmoblastische Variante, die häufig mit einer HIV-Infektion einhergeht (Casper, 2005, Roca, 2009, El-Osta und Kurzrock, 2011).

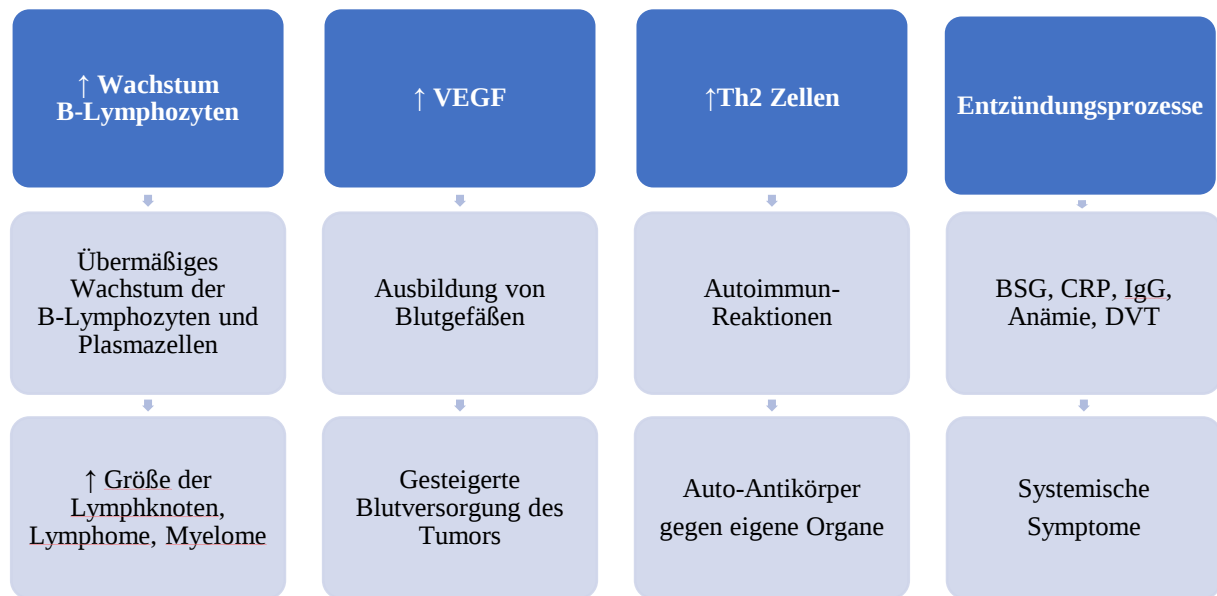
Die klinische Manifestation der Erkrankung kann in die lokalisierte Form, bei der nur ein Lymphknoten befallen ist (engl. UCD = unicentric castleman disease) sowie die multizentrische Form (engl. MCD = multicentric castleman disease), bei der mehrere Lymphknoten befallen sind, unterteilt werden. Im Vergleich zu der benignen, lokalen Hyperplasie (UCD) des lymphatischen Gewebes, die meist durch einen operativen Eingriff therapiert wird, ist die MCD in der Mehrzahl der Fälle durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet (Muskardin et al., 2012, Chronowski et al., 2001). Die Prävalenz der CD insgesamt wird auf weniger als 1:100.000 Personen geschätzt (Mehra et al., 2012). Am häufigsten tritt die lokalisierte Form auf, die multizentrische Form ist deutlich seltener.

Entstehung und Symptomatik

Auch wenn die Pathogenese der MCD bisher nicht vollständig erforscht ist, so wird vermutet, dass die Erkrankung vor allem durch das Zusammenspiel von deregulierten inflammatorischen Markern, insbesondere dem IL-6 (Interleukin-6), hervorgerufen wird (Mihara et al., 2012). Bei IL-6 handelt es sich um ein pleiotropes, pro-inflammatorisches Zytokin, das durch eine Vielzahl von Zelltypen produziert wird. Neben T- und B-Zellen sind auch Lymphozyten, Monozyten, Fibroblasten sowie maligne Zellen an diesem Prozess beteiligt (Naresh et al., 2008, Roca, 2009). Die Deregulierung von IL-6-Signalen stellt einen Kernmechanismus bei der Entwicklung verschiedener entzündlicher und maligner Erkrankungen dar (Roca, 2009, Mihara et al., 2012, Balkwill und Mantovani, 2012).

MCD-Patienten weisen hohe Mengen an IL-6 auf, das in den hyperplastischen Lymphknoten produziert wird und für die verschiedenen systemischen Symptome der MCD verantwortlich ist (Balkwill und Mantovani, 2012). Durch die IL-6-Überproduktion werden ein erhöhtes Wachstum der B-Lymphozyten sowie eine gesteigerte Lymphknotenvaskularität hervorgerufen. Daneben ist auch ein entzündliches Ansprechen zu beobachten, das u.a. durch erhöhte Laborparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP) etc.) zum Ausdruck kommt (van Rhee et al., 2010). Die häufigsten Komorbiditäten sind das Vorkommen von HIV- und HHV8-Infektionen (Naresh et al., 2008). Das HHV8-Genom kodiert für einige homologe, zelluläre Gene, inklusive des viralen IL-6 (vIL-6), welches die Proliferation von HHV8-infizierten Zellen anregt (Parravicini et al., 1997). Zusätzlich weist das vIL6 eine geringe Affinität für den humanen IL-6-Rezeptor (IL-6R) auf, sodass es in den menschlichen Organismus eingreifen und eine Signaltransduktionskaskade auslösen kann (Chen et al., 2009). Dadurch wird die IL-6-Überproduktion noch weiter forciert.

Das pathophysiologische Zusammenspiel wird in der nachfolgenden Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



CRP: C-reaktives Protein; DVT: Deep Vein Thrombosis = Tiefe Venenthrombose; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; IgG: Immunglobulin G; Th2: Type 2 helper T-lymphocytes = Typ 2 Helferzelle der T-Lymphozyten; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Abbildung 1: Pathophysiologische Folgen der Überproduktion von IL-6 bei MCD, adaptiert nach (van Rhee et al., 2010)

Klinisches Erscheinungsbild

Da die MCD durch eine breite Variation nicht-spezifischer Anzeichen und Symptome zum Ausdruck kommt, ist eine Diagnosestellung oftmals schwierig und/oder nur mit Verzögerung möglich (van Rhee et al., 2010).

Grundsätzlich kann die MCD in den folgenden beiden Krankheitsbildern auftreten (van Rhee et al., 2010, Roca, 2009).

- MCD mit persistierender Symptomatik und progressiver Verschlechterung
- MCD mit episodischer Verschlechterung, einhergehend mit Koma, Blutungen und zerebral-vaskulären Ereignissen

MCD-Patienten erleiden typischerweise verschiedenste und oftmals systemisch auftretende, nachhaltig schwächende Symptome (Mihara et al., 2012). Zu den häufigsten zählen (Mihara et al., 2012, Muskardin et al., 2012, El-Osta und Kurzrock, 2011, van Rhee et al., 2010, Waterston und Bower, 2004):

- Fieber
- Allgemeine Schwäche und Müdigkeit
- Nachtschweiß
- Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust
- Hepatosplenomegalie (Vergrößerung der Milz oder der Leber)
- Multifokale Lymphadenopathie (vergrößerte/geschwollene Lymphknoten an verschiedenen Körperstellen, die häufig schmerzhaft sind)
- Allgemeines Unwohlsein

In einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie wurden bei 33 von insgesamt 59 Patienten die in Tabelle 3-1 aufgelisteten Symptome dokumentiert (Robinson et al., 2014):

Tabelle 3-1: Ärztlich berichtete Symptome von MCD-Patienten während des Beobachtungszeitraums der Studie (Robinson et al., 2014)

Symptom	Patienten die das jeweilige Symptom zeigten (N=33), n (%)
Allgemeine Müdigkeit	16 (48,5%)
Fieber	13 (39,4%)
Nachtschweiß	10 (30,3%)
Neuropathie (sensorische)	7 (21,2%)
Neuropathie (motorische)	6 (18,2%)
Nicht weiter spezifizierte Symptome	12 (36,4%)

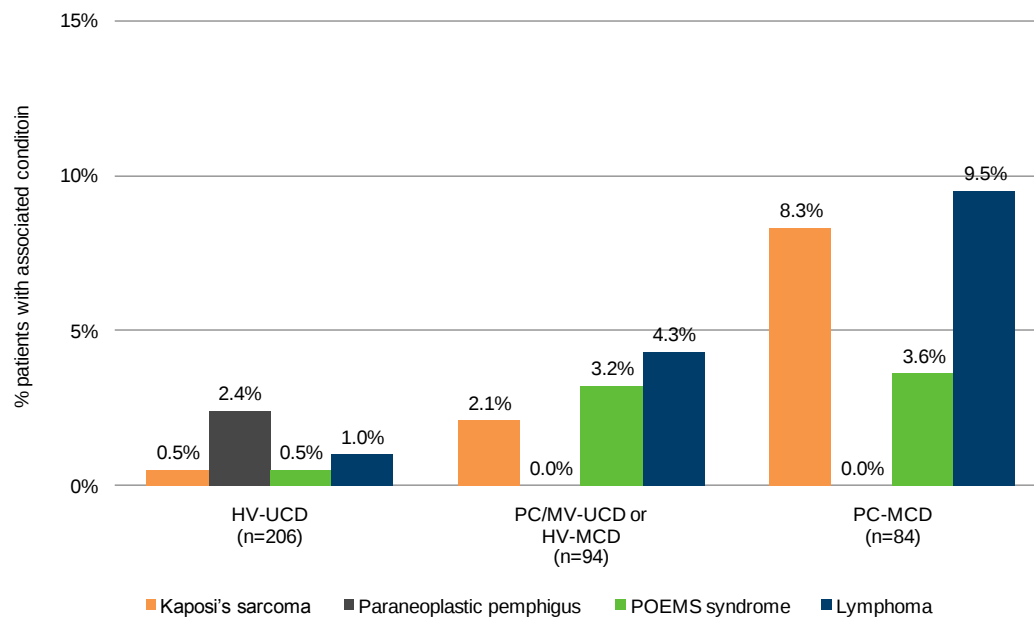
Zusätzlich zu der hier aufgeführten Symptomatik wiesen die Patienten auch pulmonale Symptome, wie z. B. Husten, Atemnot und/oder Bluthusten sowie diverse Hautausschläge auf. In besonders schwerwiegenden Fällen mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf wurden auch Aszites, Pleuraergüsse und periphere Ödeme beobachtet (El-Osta und Kurzrock, 2011, Mihara et al., 2012, Ye et al., 2010). Hinzu kommen sichtbare Veränderung der Laborwerte, wie z. B. Thrombozytose, Thrombozytopenie, Anämie, Leukozytose, Hypoalbuminämie, Hypergammaglobulinämie und gestiegene Akute-Phase-Proteine wie z. B. CRP, BSG, Fibrinogen und IL-6 (van Rhee et al., 2010, Ye et al., 2010).

Komplikationen der MCD

Die systemischen Symptome der MCD können zu einer ganzen Reihe von lebensbedrohlichen Komplikationen führen (Waterston und Bower, 2004, El-Osta und Kurzrock, 2011, Muskardin et al., 2012, van Rhee et al., 2010, Talat und Schulte, 2011):

- Schwere Panzytopenie
- Bluterkrankungen
- Autoimmunerkrankungen und Entzündungsreaktionen
- Schwächung des Immunsystems
- Multiorganversagen
- Bösartige Erkrankungen der Lymphknoten
- POEMS –Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie, Hautveränderungen)
- Kaposi-Sarkom
- Paraneoplastischer Pemphigus

Eine von Talat et al. durchgeführte, weltweite systematische Literaturrecherche zu dem Begriff “Castleman’s Disease” in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews and ISI Thompson Web of Knowledge im September 2009 und die nachfolgende Datenanalyse von 416 MCD-Patienten ergab, dass ein paraneoplastischer Pemphigus und das POEMS-Syndrom ausschließlich bei HIV-negativen MCD-Patienten auftrat (Talat und Schulte, 2011) (Abbildung 2). Lymphome und Kaposi-Sarkom wurden in beiden Gruppen beobachtet, allerdings mit einer signifikant höheren Anzahl bei HIV-positiven Patienten (relatives Risiko (RR): 4,5 und 13,5 jeweils; $p < 0,0001$) (Talat und Schulte, 2011).



HV: Hyalin vaskulärer Typ; MV: Gemischter Typ; PC: Plasmazytärer Typ

Abbildung 2: Anzahl der zusammenhängenden Erkrankungsbedingungen bei MCD-Patienten adaptiert nach (Talat und Schulte, 2011)

Durch Patienten berichtete Symptome

In zwei US-Zentren wurden im Jahre 2008 qualitative Patienteninterviews mit 12 MCD-Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung verdeutlichen die große Variabilität der Symptome und deren Einfluss auf das tägliche Leben. Dabei variierte nicht nur die Art und Schwere der Symptome zwischen den Patienten, sondern auch die Symptomstärke. So wurden bspw. erhebliche Schwankungen der Symptomstärke sowohl innerhalb eines Tages, als auch von Tag zu Tag berichtet. Unabhängig von der hohen Variabilität der Symptome berichteten alle MCD-Patienten von erheblichen negativen Beeinträchtigungen in weitreichenden Bereichen ihres Lebens. Diese beinhalten unter anderem (Vernon et al., 2009):

- Veränderungen in ihrer physischen Erscheinung
- Verminderte kognitive Leistungsfähigkeit (bspw. schlechteres Erinnerungsvermögen)
- Verschlechterung emotionaler Stärke (u.a. Verzweiflung und Traurigkeit)
- Einschränkungen in physischen Funktionen (bspw. Laufen)
- Verminderte Fähigkeit die normalen Aktivitäten des Lebens zu bewältigen
- Schlafstörungen
- Einschränkungen der sozialen Leistungsfähigkeit
- Fachliche Einschränkungen bei der Arbeit oder in der Schule
- (vor allem bedingt durch vorherigen Punkt:) Finanzielle Sorgen

Abbildung 3 veranschaulicht die Veränderung in der physischen Erscheinung am Beispiel des Auftretens von Tumoren im sichtbaren Halsbereich.



Abbildung 3: Multiple erythematöse Tumore und Plaques im Halsbereich bei einer 42-jährigen MCD- Patientin (Ahmed et al., 2007)

Die geschilderten erheblichen funktionalen Einschränkungen von MCD-Patienten sowie deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden durch klinische Experten bestätigt (Vernon et al., 2009).

Um die Symptomschwere und das Ansprechen auf Behandlungen zu untersuchen, wurden in einer weiteren Studie mittels eines speziell für die MCD entwickelten 16-Punkte-Patientenfeedback- und Therapiebeurteilungsinstruments, genannt MCD-SS (Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale), eine Patientenbefragung durchgeführt (Vernon et al., 2009). Um die inhaltliche Validität dieser PRO Untersuchung zu überprüfen wurde eine Nachbesprechung mit weiteren MCD-Patienten (n=10) organisiert. Abbildung 4 zeigt die am häufigsten aufgetretenen Symptome. So wurde bspw. Fatigue von 83% der Patienten in der initialen Untersuchung (initial concept elicitation) und von 80% in der Nachbesprechung (cognitive debriefing interview) berichtet. (Teschendorf et al., 2010)

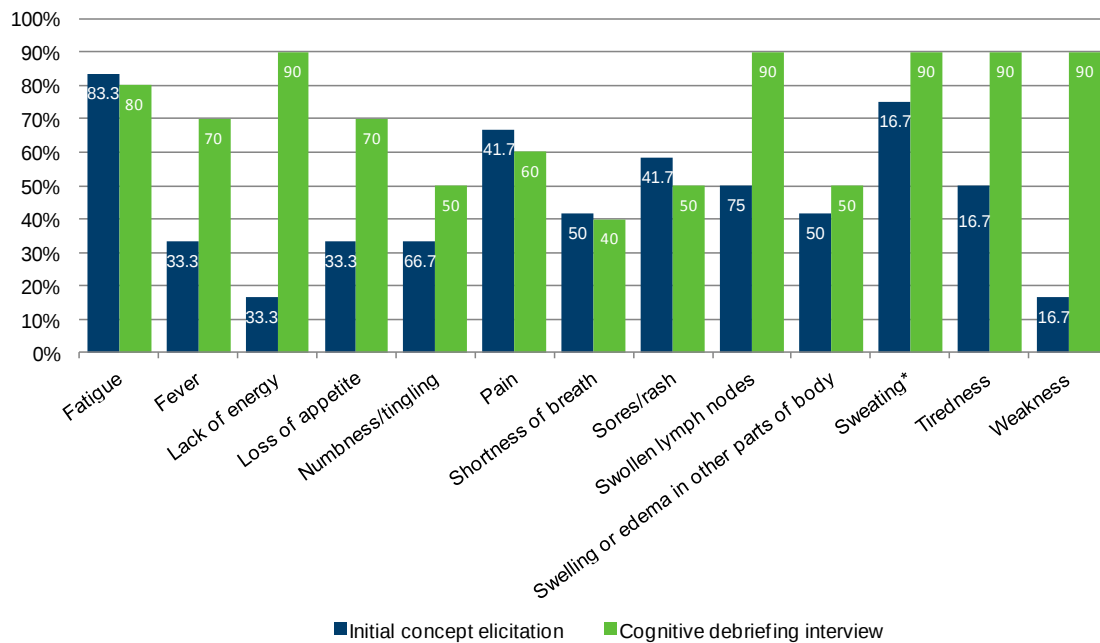


Abbildung 4: Patientenberichtete MCD-Symptome (Teschendorf et al., 2010)

Um den Leidensdruck und die negativen Auswirkungen der MCD auf den Alltag der Patienten nochmals zu verdeutlichen, wurden die in der klinischen Studie MCD2001 anhand des SF36 ermittelten Daten zur Lebensqualität mit denen aus anderen Indikationen verglichen (Ware, 1998, Janssen, 2013). Abbildung 5 veranschaulicht diese Daten zur Lebensqualität.

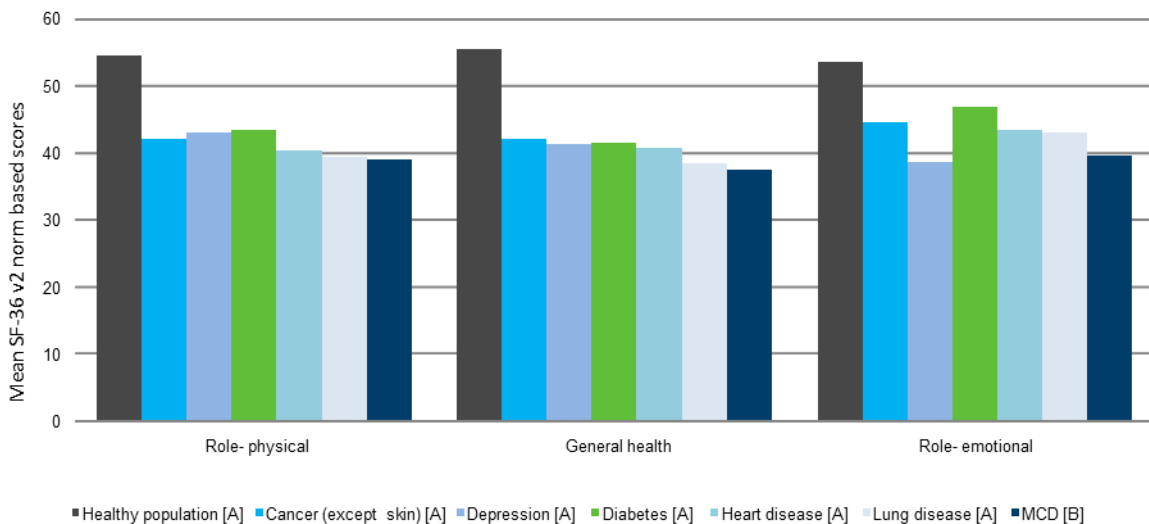


Abbildung 5: Vergleich der SF-36 Domain-Summenscores von MCD-Patienten, mit denen von Patienten, die an anderen schweren Erkrankungen leiden

Verglichen mit anderen chronischen, schweren Erkrankungen, wie z. B. Krebs, Depressionen oder Lungenerkrankungen, scheinen MCD-Patienten demzufolge einen ähnlichen Abfall der Lebensqualität zu verspüren (Ware, 1998, Janssen, 2013).

Diagnostik

Eine richtige und rechtzeitige Diagnosestellung der MCD ist aufgrund des diffusen Krankheitsbildes schwierig (Ye et al., 2010). Das zeigen auch die Ergebnisse qualitativer Patienteninterviews in zwei US-Zentren mit insgesamt 12 MCD-Patienten, bei denen die Zeitspanne bis zur Diagnose zwischen sechs Monaten und bis zu zehn Jahren variierte (Muskardin et al., 2012).

Häufig wird die MCD mit bekannteren Erkrankungen, die ähnliche Symptome zeigen, verwechselt (van Rhee et al., 2010, Ye et al., 2010). Eine frühe Diagnose der MCD ist insbesondere auch deshalb schwierig, da viele andere Krankheiten ebenfalls durch die Manifestation einer Lymphadenopathie bestätigt werden (Ye et al., 2010). Darüber hinaus sind die histopathologischen Anzeichen nicht MCD-spezifisch und können ebenfalls in reaktiven Lymphadenopathien mit einhergehenden Infektionen, Autoimmunerkrankungen etc. und im Zusammenhang mit HIV auftreten (van Rhee et al., 2010).

Die Auswertung von Labortests für die zytokinen Entzündungswerte, besonders IL-6, CRP sowie serologische und molekulare Tests für HHV8, HIV sowie weitere Viren (z. B. Epstein-Barr Virus und Cytomegalievirus (CMV)) werden regelmäßig durchgeführt um die MCD-Diagnose zu sichern (van Rhee et al., 2010).

Besondere Patientenpopulationen

Die klinische Manifestation von MCD bei Kindern ist sehr selten und es existieren nur wenige Einzelfalluntersuchungen für diese Patientenpopulation, die nicht als repräsentativ herangezogen werden können (Casper, 2005, Salisbury, 1990, Perez et al., 1999).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die MCD ist ein sehr seltenes, komplexes Leiden, das erhebliche Komplikationen und Probleme für die betroffenen Patienten mit sich bringt. Die Konstellation von schmerzhaften und allgemein schwächenden Symptomen, welche einen starken Einfluss auf die physische und mentale Gesundheit haben, das Immunsystem progressiv schwächen und im schlimmsten Fall zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, ist sehr belastend für die Erkrankten.

Auch erhalten sie häufig über Jahre nicht die richtige Diagnose, wodurch sich die ohnehin schon große Last der Erkrankung noch verstärkt (Muskardin et al., 2012, Ye et al., 2010). Zudem sind diese Patienten im Fall einer späten und korrekten Diagnose mit der zusätzlichen frustrierenden Erkenntnis konfrontiert, dass es bisher keine zugelassenen Behandlungsoptionen und Leitlinienempfehlungen gibt, die eine evidenzbasierte Behandlung ermöglichen.

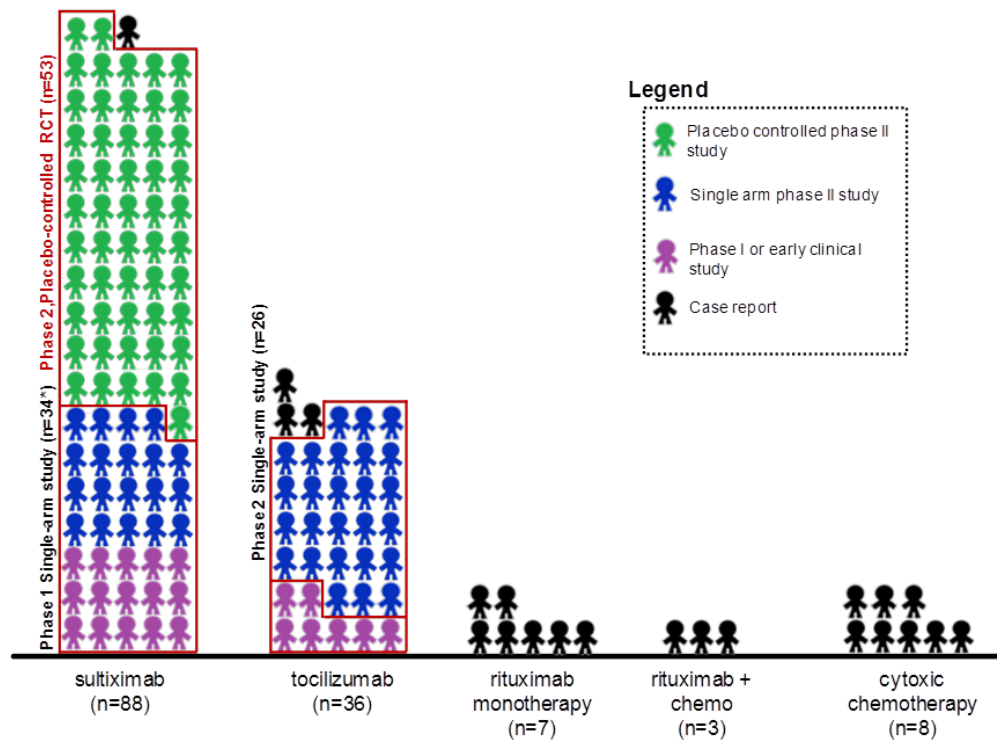
Der medizinische Bedarf wird augenblicklich durch die wie geschildert hohe Belastung der MCD-Patienten sowie durch das Fehlen einer speziell für die MCD zugelassenen Behandlungsoption charakterisiert.

Bisherige Therapieansätze verwenden Substanzen, die keine Zulassung für die Indikation der MCD aufweisen und dienen hauptsächlich der palliativen Behandlung sowie 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 (Mihara et al., 2012). Ihr Einsatz in der Therapie der MCD beruht lediglich auf der Erfahrung und Einschätzung des behandelnden Arztes.

Im Sinne einer patientenrelevanten Therapie sind zuallererst ein dauerhafter Tumorrückgang und eine Symptomlinderung anzustreben. Ein denkbarer Ansatz dieses Ziel zu erreichen ist eine Therapie, die speziell auf die IL-6-Überproduktion abzielt, da diese eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der MCD spielt. Darüber hinaus sollte die Therapie gut verträglich sein und keine zusätzlichen Neben- oder Wechselwirkungen hervorrufen.

Bisher existieren für die MCD keine zugelassenen Therapieansätze; für die bislang aushilfsweise zum Einsatz kommenden Optionen gibt es keine randomisierten-kontrollierten Studien (RCT). Die wenigen Daten, die zur Verfügung stehen, basieren auf kleinen, limitierten, zum Teil einzelnen, anekdotischen Fallstudien, bei denen sehr konträre Ergebnisse gezeigt werden (El-Osta und Kurzrock, 2011).

Abbildung 6 verdeutlicht die derzeit für die meisten potentiell in dieser Erkrankung einsetzbaren Produkte nur sehr schwach ausgeprägte Evidenzlage. Mit Ausnahme der Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirkung von Siltuximab bei HIV- und HHV8-negativen MCD- Patienten liegt derzeit keine randomisiert kontrollierte Studie innerhalb der Indikation der MCD vor.



Cave: Diese Daten sollten mit Vorsicht interpretiert werden und sind unter Umständen nicht direkt miteinander vergleichbar, da die Studienkriterien nicht über alle Studien hinweg gleich waren, es eine Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen gibt und unterschiedliche Behandlungsschemata angewendet wurden

Abbildung 6: Klinische Studien bei HIV- und HHV8-negativen MCD-Patienten. Adaptiert nach (El-Osta und Kurzrock, 2011, Waterston und Bower, 2004, Janssen, 2013)

Infolge der Anti-IL-6-Behandlung durch Siltuximab im Rahmen der Phase II-Studie wurde ein signifikant höheres Abklingen der Symptome (57% vs. 19% $p=0,003$) sowie eine höhere Ansprechrate von Tumor und Symptomen (34 % vs. 0%; $p=0,02$) gegenüber Placebo erzielt. Sowohl die mediane Zeit bis zum Therapieversagen (nicht erreicht vs. 134 Tage; $p=0,0067$) als auch bis zur Initiierung einer Folgetherapie (nicht erreicht vs. 280 Tage; $p=0,0013$) war im Verumarm signifikant verlängert.

Das Sicherheitsprofil von Siltuximab, definiert als Häufigkeit des Auftretens von therapiebedingten Nebenwirkungen, war trotz der etwa doppelt so langen Behandlungsdauer gegenüber Placebo vergleichbar (siehe Modul 4 des vorliegenden Dossiers).

Mit Siltuximab wird den Patienten mit MCD in absehbarer Zeit erstmalig eine in Europa zugelassene Substanz zur Verfügung stehen, die eine statistisch signifikante Symptomverbesserung, eine hohe Tumoransprechrate und gute Verträglichkeit miteinander vereinbart.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da es sich bei der MCD um eine sehr seltene Erkrankung handelt (El-Osta und Kurzrock, 2011, Mihara et al., 2012, van Rhee et al., 2010) ist über ihre Epidemiologie wenig bekannt (El-Osta und Kurzrock, 2011, Mihara et al., 2012, van Rhee et al., 2010). Eine Analyse von Krankenkassendaten ist nicht möglich, da die Erkrankung keine Kodierung nach der ICD-10 Klassifikation aufweist. Auch gibt es kein Register, das die Epidemiologie der Erkrankung näher beschreibt. Somit gibt es keine Daten öffentlicher Institute, die eine reale Schätzung der Inzidenz und Prävalenz ermöglichen (Roca, 2009, El-Osta und Kurzrock, 2011, Mihara et al., 2012).

Alle folgenden Berechnungen basieren auf Angaben aus den wenigen zur Verfügung stehenden Publikationen zur MCD-Epidemiologie, auch wenn diese nicht immer spezifisch auf die deutsche Situation übertragen werden können.

Aus den vorhandenen Quellen bzgl. der Epidemiologie geht hervor, dass das Alter, das Geschlecht sowie die ethnische Zugehörigkeit keinen Einfluss auf die Inzidenzrate haben (El-Osta und Kurzrock, 2011, Mihara et al., 2012).

In einer US-Beobachtungsstudie wurde die klinische und demografische Verteilung der MCD untersucht. Zwischen den Jahren 2000 und 2009 wurden insgesamt 59 Patienten aus zwei MCD Zentren in den USA eingeschlossen: Mayo Clinic (Mayo, Rochester, MN, USA) und the Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC, Seattle, WA, USA). Die Studie geht von einer 10-Jahres-Prävalenz von 2,4 Patienten pro 1.000.000 Einwohner aus (Robinson et al., 2014). Die Gesamtanzahl der MCD-Fälle pro Jahr schwankte dabei zwischen 2 Fällen in 2001 und 8 Fällen in 2004. Durch die geringen Fallzahlen können in der Studie keine Trendschätzungen beobachtet oder abgeleitet werden (Robinson et al., 2014). Unter Zuhilfenahme der Zensusdaten 2007 wird die Prävalenz in den USA auf mindestens 537 Fälle geschätzt (U.S. Department of Commerce Census Bureau, 2007). Zur Bestimmung der Inzidenz wurden die Diagnosezeitpunkte von Ärzten aus einem Zentrum als Determinante für neue Fälle verwendet. Dabei ist von einer Mindestinzidenz in Höhe von 0,15 Patienten pro 1.000.000 Personenjahre auszugehen. Dieser Wert entspricht einer Gesamtzahl von 38 neuen Fällen pro Jahr in den USA (Robinson et al., 2014).

Eine Inzidenzrate von 0,15 Patienten pro 1.000.000 Personenjahre ist jedoch in Frage zu stellen, da sie sich mit einer 10-Jahres-Prävalenz von 2,4 Patienten pro 1.000.000 Einwohner

nicht vereinbaren lässt. In der Literatur wird das mediane Überleben ohne Angaben von Spannen mit 34 (Zhu et al., 2013) bzw. 19 Monaten (Chronowski et al., 2001, Herrada et al., 1998) beschrieben. Bei einer Inzidenzrate von 0,15 Patienten pro 1.000.000 Personenjahre kann unter Berücksichtigung der Daten zum medianen Überleben somit keine 10-Jahres-Prävalenz von 2,4 Patienten pro 1.000.000 Einwohner erreicht werden.

Eine Versicherungsstammdatenbankanalyse aus den USA, veröffentlicht im Jahr 2012, weist eine Inzidenz von 5-6 Fällen pro 1.000.000 Personenjahre auf (Mehra et al., 2012). Verwendung fand hier eine von dem Dienstleister IMS zur Verfügung gestellte Datenbank, die mehr als 80.000.000 Datensätze beinhaltet. Zur Identifizierung einer Kohorte möglicher CD-Patienten wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- mindestens 3 Jahre in der Datenbank
- Lymphadenopathie (ICD-9 Kodierung) + Lymphknotenbiopsie innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung

Ausschlusskriterien:

- Vorerkrankungen: Rheumatoide Arthritis (RA), Lupus, Hodgkin Erkrankung (HD), Non-Hodgkin Lymphom (NHL) oder andere bösartige Tumorerkrankungen
- Diagnose von RA, Lupus, HD, NHL oder anderer bösartige Tumorerkrankungen innerhalb eines Jahres nach initialer ICD-9 Diagnose

Nach Anwendung dieser Kriterien konnten 1153 potenzielle CD Patienten identifiziert werden, von denen möglicherweise 295 an MCD erkrankt waren. Diese Quelle kann in Bezug auf die Inzidenz als deutlich valider eingestuft werden, da sie sich nicht nur auf zwei Kliniken beschränkt, sondern als Grundlage eine Stammdatenbank verwendet und somit auf einen deutlich größeren Datensatz zurückgreift. Die Prävalenz ist hier nicht erwähnt.

Laut Angaben des Orphanets gibt es in Europa insgesamt 1.000 gemeldete CD Fälle (Orphanet, 2014, Orphanet, 2013). Eine Unterteilung auf die MCD wird nicht vorgenommen, sodass diese Quelle für weitere Berechnungen nicht herangezogen werden kann.

Derzeitig gibt es keine Publikation, die sowohl Inzidenz als auch Prävalenz und das mediane Überleben umfassend angibt. Daher besteht die Notwendigkeit aus den einzelnen Angaben zur Prävalenz, Inzidenz und dem medianem Überleben anhand von eigenen Berechnungen mögliche Szenarien zu entwickeln. Eine einfache Zusammenführung der Werte aus den unterschiedlichen Publikationen zur Inzidenz, Prävalenz und dem medianen Überleben ohne Angabe einer Spannweite an Patienten wurde angesichts der vorherrschenden Unsicherheiten in der Epidemiologie dieser Erkrankung als nicht sinnvoll erachtet. Generell wurde bei der Verwendung der Daten zur Berechnung der Szenarien darauf geachtet, dass es sich um Daten aus möglichst aktuellen Publikationen handelt.

Die für die Berechnung der Szenarien verwendeten Daten entstammen:

- 10-Jahres-Prävalenz: 2,4/ 1.000.000 (Robinson et al., 2014)
- Inzidenz: 5/ 1.000.000 Personenjahre (Mehra et al., 2012)
- Medianes Überleben: 19 Monate (Chronowski et al., 2001, Herrada et al., 1998);
34 Monate (Zhu et al., 2013)

Unter Verwendung der oben angegebenen Werte und der Annahme, dass sich weder Prävalenz noch Inzidenz der Erkrankung in der Bevölkerung über die Jahre gesehen verändern, war es möglich, vier Szenarien zu entwickeln. Hierfür wurden zwei Werte konstant gehalten (medianes Überleben + Inzidenz oder Prävalenz) und der jeweils dritte Wert (Prävalenz oder Inzidenz) abgeleitet. Es resultiert eine Spannweite an möglichen Patienten.

Da Siltuximab nur für HIV- und HHV8-negative Patienten zugelassen ist, wurde dies bei der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt.

Die für die Schätzung der HIV- und HHV8-Negativität bei MCD-Patienten verwendeten Daten entstammen:

- 85% HIV- und 83% HHV8-Negativität (Robinson et al., 2014)
- 76% HIV-Negativität (Talat und Schulte, 2011)

Die erhaltene Gesamtinzidenz bzw. –prävalenz wurde dann anhand der momentanen Bevölkerungszahl in Deutschland hochgerechnet (Statistisches Bundesamt, 2014). Im Detail sieht die Berechnung der MCD-Patienten im Umfang der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland wie folgt aus:

In den publizierten Daten wird die Inzidenz mit der Einheit Personenjahre angegeben. Für Deutschland liegen keine Informationen bezüglich der MCD-Personenjahre vor. Im Folgenden wird deshalb angenommen, dass die berichtete Inzidenz pro 1.000.000 Personenjahre identisch ist mit der Inzidenz pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr. Hierbei kann von einer konservativen Schätzung ausgegangen werden.

Ausgehend von 80,5 Mio. Einwohnern in Deutschland ergeben sich bei einer Inzidenz von 5 pro 1.000.000 Einwohner 403 MCD-Patienten (Mehra et al., 2012, Statistisches Bundesamt, 2014). Auf Basis der beiden verfügbaren Angaben zum medianen Überleben, der Prävalenz von 2,4:1.000.000 und der errechneten Inzidenz von 0,9-1,5 pro 1.000.000 Einwohner liegt die Anzahl der MCD-Patienten in Deutschland bei 72-121 pro Jahr.

Robinson et al. gehen von einer HIV-Negativität von 85% und einer HHV8-Negativität von 83% bei MCD-Patienten aus (n=59). Zu den Schnittmengen werden keine Angaben gemacht. Talat et al. berichten eine HIV-Negativität von 76% (n=133). Der HHV8-Status wird in dieser Publikation nicht berichtet. Bei Talat et al. ist somit von einer leichten Überschätzung der

Patientenzahlen auszugehen. Insgesamt ergibt sich für Deutschland eine Inzidenzschätzung von 51-306 HIV- und HHV8-negativen MCD-Patienten pro Jahr.

Im Rahmen der Prävalenzberechnung ergeben die Schätzungen aus Robinson et al. (2,4:1.000.000) für die deutsche Gesamtbevölkerung (80.500.000) eine Zahl von 193 MCD-Patienten (Robinson et al., 2014, Statistisches Bundesamt, 2014). Wird die Prävalenz unter Zuhilfenahme der Inzidenz aus Mehra et al. und den beiden medianen Überlebensangaben berechnet, liegt diese bei 8-14:1.000.000 Einwohnern. Das entspricht einer MCD-Patientenzahl von 644-1.127. Heruntergebrochen auf die HIV- und HHV8-negativen Patienten ergibt sich eine Anzahl von 136-857 MCD-Patienten in Deutschland.

Tabelle 3-2 fasst die verwendeten Referenzangaben und die daraus berechneten Schätzergebnisse für die vier Szenarien zusammen.

Tabelle 3-2: MCD HIV-negative Inzidenz- und Prävalenzabschätzung für das Jahr 2014

Szenario	Epidemiologische Kennzahl	Relative Angabe MCD	Absolute Angabe MCD HIV-negativ und HHV-8 negativ (Anzahl Patienten in Deutschland pro Jahr)*,**	Absolute Angabe MCD HIV-negativ (Anzahl Patienten in Deutschland pro Jahr)***	Quelle
1	Inzidenz / Jahr	1,5:1.000.000	85	92	Errechnet aus Prävalenz und medianem Überleben
	10-Jahres-Prävalenz	2,4:1.000.000	136	147	(Robinson et al., 2014)
	Medianes Überleben [Monate]	19	-	-	(Chronowski et al., 2001, Herrada et al., 1998)
2	Inzidenz / Jahr	5:1.000.000	284	306	(Mehra et al., 2012)
	Prävalenz	8:1.000.000	454	489	Errechnet aus Inzidenz und medianem Überleben
	Medianes Überleben [Monate]	19	-	-	(Chronowski et al., 2001, Herrada et al., 1998)
3	Inzidenz / Jahr	0,9:1.000.000	51	55	Errechnet aus Prävalenz und medianem Überleben
	10-Jahres-Prävalenz	2,4:1.000.000	136	147	(Robinson et al., 2014)
	Medianes Überleben [Monate]	34	-	-	(Zhu et al., 2013)
4	Inzidenz / Jahr	5:1.000.000	284	306	(Mehra et al., 2012)
	Prävalenz	14:1.000.000	795	857	Errechnet aus Inzidenz und medianem Überleben
	Medianes Überleben [Monate]	34	-	-	(Zhu et al., 2013)

* Annahme: 85% HIV-negative MCD Patienten (Robinson et al., 2014); ** Annahme: 83% HHV-8 negative MCD Patienten (Robinson et al., 2014) *** Annahme 76% HIV-negative MCD Patienten (Talat und Schulte, 2011)

Abbildung 7 beschreibt alle durchgeführten Rechenschritte am Beispiel von Szenario 1.

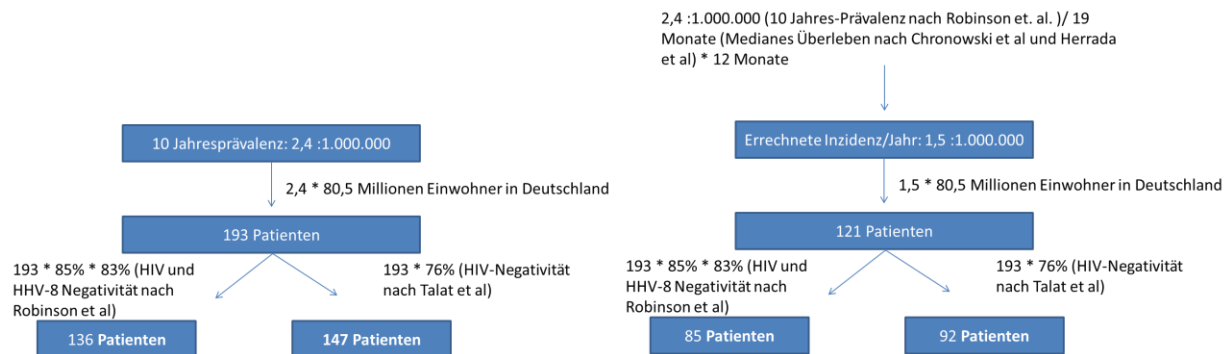


Abbildung 7: Durchgeführte Rechenschritte zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2014 am Beispiel von Szenario 1

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Durch die hohe Unsicherheit der Inzidenz- und Prävalenzschätzung für diese sehr seltene Erkrankung kann keine Aussage bezüglich möglicher wesentlicher Änderungen getätigt werden. Wie dargestellt, liegen bisher lediglich zwei Fachpublikation aus den USA zur Fallzahlschätzung vor, welche allgemein die sehr geringe Inzidenz und Prävalenz bestätigen (Robinson et al., 2014, Mehra et al., 2012). Es wird keine relevante Veränderung in der Inzidenz und Prävalenz der HIV- und HHV8-negativen MCD-Patienten angenommen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Abschätzung der HIV- und HHV8-negativen MCD Prävalenz- und Inzidenzentwicklung über die nächsten 5 Jahre

Jahr	Relative Prävalenz	Absolute Prävalenz	Relative Inzidenz	Absolute Inzidenz
2014	2,4-14:1.000.000	136-857 Patienten	0,9-5:1.000.000	51-306 Patienten
2015	2,4-14:1.000.000	136-857 Patienten	0,9-5:1.000.000	51-306 Patienten
2016	2,4-14:1.000.000	136-857 Patienten	0,9-5:1.000.000	51-306 Patienten
2017	2,4-14:1.000.000	136-857 Patienten	0,9-5:1.000.000	51-306 Patienten
2018	2,4-14:1.000.000	136-857 Patienten	0,9-5:1.000.000	51-306 Patienten

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung

kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*
Siltuximab	136-857 Patienten	118-744 Patienten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Abschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation zur Behandlung mit Siltuximab beruht auf den absoluten Prävalenzangaben für HIV- und HHV8-negative MCD-Patienten in Deutschland pro Jahr und auf dem Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung. Gemäß einer Übertragung einer Prävalenzabschätzung aus den USA auf Deutschland (siehe Tabelle 3-2) kann derzeit von insgesamt 136-857 Patienten ausgegangen werden. Durch die fehlende epidemiologische Evidenz kann die Unsicherheit im Rahmen der Patientenzahlen nicht weiter eingegrenzt werden. Berücksichtigt man nun, dass es 69.854.922 GKV-Versicherte in Deutschland gibt (entspricht 86,8% aller Versicherten), so ist von einer Zielpopulation von 118-744 HIV- und HHV8-negativen MCD-Patienten auszugehen, die in der GKV versichert sind (GBE-Bund, 2014). Eine Einschränkung auf MCD-Patienten ≥ 18 Jahren, ist hier noch nicht berücksichtigt. Der Anteil an MCD-Patienten unter 18 Jahren ist allerdings vernachlässigbar, da die Erkrankung hier noch seltener auftritt als bei Erwachsenen. Der genaue Anteil ist aus den vorliegenden Quellen nicht ersichtlich (Parez et al., 1999, Salisbury, 1990).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die

Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV-8-negativ sind	erheblich	118-744

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Abschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation die durch eine Behandlung mit Siltuximab einen therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen erreichen, beruht auf den absoluten Prävalenzangaben für HIV- und HHV8-negativen MCD-Patienten pro Jahr in Deutschland und auf dem Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung.

Bei der Zielpopulation handelt es sich um erwachsene MCD-Patienten, die HIV- und HHV8-negativ sind.

Das Ausmaß des in Modul 4 dargelegten Zusatznutzens gilt für die gesamte Zielpopulation in der GKV mit einer geschätzten Spanne von 118 bis 744 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen in diesem Abschnitt wurden direkt der Fachinformation für Siltuximab entnommen.

Nach Angaben zu verfügbaren und vergleichbaren Therapien und Leitlinien wurde in öffentlich zugänglichen Datenbanken (siehe unten) gesucht. Es konnten jedoch keine Leitlinie identifiziert werden.

Nach wissenschaftlichen Publikationen wurde per Handsuche in öffentlich zugänglichen Datenbanken, wie zum Beispiel PubMed, recherchiert.

Die verwendete Suchstrategie zur Identifizierung relevanter Publikationen richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Datenbanken. In den meisten Fällen erfolgte ein erster Rechschritt unter Verwendung des Wortes „multicentric“ oder „castleman disease“ und eine anschließende gerichtete Literaturrecherche.

Folgende Datenbanken wurden für die Recherchen verwendet:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)
- G-I-N (Guidelines International Network) (<http://www.g-i-n.net/>)
- NGC (National Guideline Clearinghouse) (<http://www.guideline.gov/>)
- Canadian Medical Association Infobase (<http://www.cma.ca/cpgs/>)
- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>)
- NHS Evidence in Health and Social Care (<http://www.evidence.nhs.uk/default.aspx>)
- TRIP (<http://www.tripdatabase.com/>)
- DAHTA Datenbank (<http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/dahta.htm>)
- Google Scholar (<http://scholar.google.de/>)

Auch wurden öffentlich zugängliche Quellen wie z. B. das Orphanet (<http://www.orpha.net/>) per Handsuche durchsucht.

Des Weiteren wurde in Internetdatenbanken von Behörden nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen bzw. Studienunterlagen gesucht:

- Amerikanische Arzneimittelbehörde (<http://www.fda.gov>)
- Europäische Arzneimittelbehörde (<http://www.ema.europa.eu>)
- G-BA (<http://www.g-ba.de>)
- IQWiG (<http://www.iqwig.de>)

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1 AHMED, B., TSCHEN, J. A., COHEN, P. R., ZAKI, M. H., RADY, P. L., TYRING, S. K., CORRINGHAM, R. E. & KURZROCK, R. 2007. Cutaneous castleman's disease responds to anti interleukin-6 treatment. *Mol Cancer Ther*, 6, 2386-90.
- 2 BALKWILL, F. & MANTOVANI, A. 2012. Cancer-related inflammation: Common themes and therapeutic opportunities. *Seminars in Cancer Biology*, 22, 33-40.
- 3 CASPER, C. 2005. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol*, 129, 3-17.
- 4 CHEN, D., CHOI, Y. B., SANDFORD, G. & NICHOLAS, J. 2009. Determinants of secretion and intracellular localization of human herpesvirus 8 interleukin-6. *J Virol*, 83, 6874-82.
- 5 CHRONOWSKI, G. M., HA, C. S., WILDER, R. B., CABANILLAS, F., MANNING, J. & COX, J. D. 2001. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*, 92, 670-676.
- 6 EL-OSTA, H. E. & KURZROCK, R. 2011. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist*, 16, 497-511.
- 7 GBE-BUND. 2014. *Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe* [Online]. Available: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=61572772&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=7550463 [Accessed 07.05.2014].
- 8 HERRADA, J., CABANILLAS, F., RICE, L., MANNING, J. & PUGH, W. 1998. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*, 128, 657-62.
- 9 JANSSEN 2013. 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.
- 10 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. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, 2012 Atlanta, GA.
- 11 MIHARA, M., HASHIZUME, M., YOSHIDA, H., SUZUKI, M. & SHIINA, M. 2012. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Science*, 122, 143-159.
- 12 MUSKARDIN, T. W., PETERSON, B. A. & MOLITOR, J. A. 2012. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol*, 24, 76-83.

- 13 NARESH, K. N., RICE, A. J. & BOWER, M. 2008. Lymph nodes involved by multicentric Castleman disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. *Am J Surg Pathol*, 32, 1006-12.
- 14 ORPHANET. 2013. *Orphanet Report Series; Rare Diseases collection* [Online]. Available: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [Accessed 15.05.2014].
- 15 ORPHANET. 2014. *Castleman Disease* [Online]. Available: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3618&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Castleman&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group_of_diseases=Castleman-disease&title=Castleman-disease&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3618&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Castleman&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group_of_diseases=Castleman-disease&title=Castleman-disease&search=Disease_Search_Simple) [Accessed 17.01.2014].
- 16 PAREZ, N., BADER-MEUNIER, B., ROY, C. C. & DOMMERGUES, J. P. 1999. Paediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 158, 631-7.
- 17 PARRAVICINI, C., CORBELLINO, M., PAULLI, M., MAGRINI, U., LAZZARINO, M., MOORE, P. S. & CHANG, Y. 1997. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol*, 151, 1517-22.
- 18 ROBINSON, D., REYNOLDS, M., CASPER, C., DISPENZIERI, A., VERMEULEN, J., PAYNE, K., SCHRAMM, J., RISTOW, K., DESROSIERS, M.-P., YEOMANS, K., TELTSCH, D., SWAIN, R., HABERMANN, T. M., ROTELLA, P. & VAN DE VELDE, H. 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.
- 19 ROCA, B. 2009. Castleman's Disease. A Review. *AIDS Rev*, 11, 3-7.
- 20 SALISBURY, J. R. 1990. Castleman's disease in childhood and adolescence: report of a case and review of literature. *Pediatr Pathol*, 10, 609-15.
- 21 STATISTISCHES BUNDESAMT. 2014. *Bevölkerungsentwicklung Stand 2012* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html;jsessionid=B225024EB149EAE32C81CB3430CA2615.cae4> [Accessed 07.05.2014].
- 22 TALAT, N. & SCHULTE, K. M. 2011. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist*, 16, 1316-24.
- 23 TESCHENDORF, B., VERNON, M., O'QUINN, S. & VAN RHEE, F. 2010. Development and content validation of a multicentric castlemans disease symptom scale. *Value in Health*, 13, A470
- 24 U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE CENSUS BUREAU. 2007. *State and County Estimates for 2007* [Online]. Available: <http://www.census.gov/did/www/saie/data/statecounty/data/2007.html> [Accessed 09.05.2014].
- 25 VAN RHEE, F., STONE, K., SZMANIA, S., BARLOGIE, B. & SINGH, Z. 2010. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*, 8, 486-98.
- 26 VERNON, M., TESCHENDORF, B. & VAN RHEE, F. 2009. Qualitative Research in Castleman's Disease: Exploring Patients' Perspectives of Symptoms Through

Qualitative Interviews. *16th annual conference of the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL)*. New Orleans, USA.

- 27 WARE, J. 1998. *SF-36v2 health survey: manual and interpretation guide*, Appendix D, E, F und H.
- 28 WATERSTON, A. & BOWER, M. 2004. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncologica*, 43, 698-704.
- 29 YE, B., GAO, S.-G., LI, W., YANG, L.-H., ZHAO, S.-H., MA, K., ZHU, X.-L., LIU, X.-Y. & SUN, K.-L. 2010. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Medical Oncology*, 27, 1171-1178.
- 30 ZHU, S. H., YU, Y. H., ZHANG, Y., SUN, J. J., HAN, D. L. & LI, J. 2013. Clinical features and outcome of patients with HIV-negative multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy: a report on 10 patients. *Med Oncol*, 30, 492.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine

Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind	3-Wochen-Zyklen	17,33	1 (17,33 Behandlungen à 21 Tage)
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Siltuximab wird erwachsenen Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind, alle drei Wochen an Tag 1 appliziert (Janssen, 2014). Die Gabe von Siltuximab wird bis zu einem Therapieversagen empfohlen. Therapieversagen ist definiert als eine Krankheitsprogression, die sich durch verstärkte Symptome, eine Progression der radiologischen Befunde oder einer Verschlechterung des Performance-Status ausdrückt (Janssen, 2014).

Bei der Therapie mit Siltuximab wird von einer dauerhaften Therapie ausgegangen. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist nicht vorgegeben. Aus der Zulassungsstudie ist eine mediane Behandlungsdauer nicht entnehmbar, da Patienten seit Beginn der Studie im Jahr 2010 noch immer auf Siltuximab ansprechen und in Behandlung sind (Janssen, 2013).

Innerhalb eines Jahres, d.h. innerhalb von 52 Wochen, sind rein rechnerisch 17,33 3-Wochen-Zyklen einer Siltuximab-Behandlung möglich (52 Wochen / 3-Wochen-Zyklen).

Eine zVT ist für die Nutzenbewertung von Siltuximab gemäß § 12 Nummer 1 i.V.m. § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO des G-BA nicht anzugeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8- negativ sind	3-Wochen-Zyklen	17,33 (17,33 Behandlungen à 21 Tage)
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind	17,33	770 mg	365 DDD à 36,7 mg (Jahresdurchschnittsverbrauch 13,4 g)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Siltuximab wird bei Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind, an Tag 1 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus appliziert.

Die Angabe des Wirkstoffverbrauchs in DDD ist nicht möglich; die WHO hat bislang noch keine DDD festgelegt (World Health Organization, 2014).

Je Gabe wird mit 11 mg Siltuximab je Kilogramm Körpergewicht dosiert. Ausgehend von einem durchschnittlichen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg (Wido - Wissenschaftliches Institut der AOK, 2014) beträgt die Wirkstoffmenge je Dosis 770 mg Siltuximab. Diese Wirkstoffmenge wird insgesamt in einem Behandlungszyklus von drei Wochen angewendet. Pro Jahr ergeben sich somit 17,33 Behandlungstage (52 Wochen/ 3-Wochen-Zyklen à einem Behandlungstag). Rein rechnerisch stellt sich damit eine Tagesdosis (DDD) in Höhe von 36,7 mg (770 mg / drei Wochen) dar. Die Therapie mit Siltuximab erfolgt kontinuierlich, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD à 36,7 mg, d.h. 13,4 g Siltuximab, pro Patient beträgt.

Neben der milligrammgenauen Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wie folgt zu berücksichtigen. Siltuximab ist in zwei Packungsgrößen verfügbar: Sylvant® 100 mg, N1, 1 Durchstechflasche und Sylvant® 400 mg, N1, 1 Durchstechflasche (Janssen, 2014). Bei Zugrundelegung der größeren Packung Sylvant® 400 mg, N1, ergibt sich der folgende Jahresdurchschnittsverbrauch: Bei 17,33 Behandlungszyklen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13,4 g. Diese Wirkstoffmenge kann aus 34 Ampullen (13.400 mg / 400 mg = 33,49 Ampullen) Sylvant® 400 mg pro Patient entnommen werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Siltuximab (Sylvant® 100 mg, N1, 1 Stück)	882,09 €	832,06 €
Siltuximab (Sylvant® 400 mg, N1, 1 Stück)	3.496,09 €	3.297,90 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Siltuximab (Sylvant®) ist in zwei Packungsgrößen im Markt verfügbar: Sylvant® 100 mg, N1, 1 Stück, sowie Sylvant® 400 mg, N1, 1 Stück (Janssen, 2014).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Sylvant® 100 mg, N1 beträgt 882,09 € (Lauer-Fischer GmbH, 2014). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen. Der Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V i.V.m. der Vereinbarung über den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 beträgt 1,80 € je Arzneimittelpackung (GKV-Spitzenverband, 2013). Weiterhin in Abzug zu bringen ist der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Der ApU für Siltuximab, Sylvant® 100 mg, beträgt 689,00 €, sodass sich ein Herstellerrabatt von 7% in Höhe von 48,23 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,80 € Apothekenrabatt und 48,23 € Herstellerrabatt von dem AVP von 882,09 € abzuziehen, sodass sich ein Netto-AVP von

832,06 € errechnet. Ausgehend von dem Netto-AVP für Sylvant® 100 mg ergibt sich ein Milligrammpreis von 8,32 €.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Sylvant® 400 mg, N1 beträgt 3.496,09 € (Lauer-Fischer GmbH, 2014). Von diesem AVP sind ebenfalls die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d.h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des ApU. Der ApU für Siltuximab, Sylvant® 400 mg, beträgt 2.805,56 €, sodass sich ein 7% Herstellerrabatt in Höhe von 196,39 € ergibt. Insgesamt sind somit auch für diese Packung Siltuximab 1,80 € Apothekenrabatt sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 196,39 € von dem AVP von 3.496,09 € abzuziehen, sodass sich ein Netto-AVP von 3.297,90 € errechnet. Ausgehend von dem Netto-AVP für Sylvant® 400 mg ergibt sich ein Milligrammpreis von 8,25 €.

Die Therapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel werden im Folgenden anhand der wirtschaftlicheren Packungsgröße, Sylvant® 400 mg, N1, berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind	Infusionstherapie, Ziffer 02101 EBM	1	17,33
		Kleines Blutbild (Ziffer 32120 EBM)	1	17,33
		Differenzialblutbild (Ziffer 32051 EBM)	1	17,33

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Siltuximab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde gegeben (Janssen, 2014). Neben den Grundpauschalen kann der behandelnde Vertragsarzt zusätzlich die Ziffer 02101 EBM je Infusion in Abrechnung bringen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014).

Bei Teilnahme onkologisch qualifizierter Ärzte können alternativ die Ziffern 86510 und 86516 der Onkologievereinbarung (Anlage 7 des Bundesmantelvertrages) als extrabudgetäre Leistung abgerechnet werden. Die Höhe der Vergütung ist jedoch regional unterschiedlich.

Während der ersten zwölf Monate der Behandlung mit Siltuximab sollen vor jeder Infusion die hämatologischen Parameter bestimmt werden. Nach zwölf Monaten soll die Bestimmung bei jedem dritten Behandlungszyklus erfolgen (Janssen, 2014). Als hämatologische Parameter sind die absolute Neutrophilenzahl, die Thrombozytenzahl und das Hämoglobin definiert. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl und des Hämoglobins erfolgt anhand eines kleinen Blutbildes (Ziffer 32120 EBM), während die Neutrophilenzahl aus einem Differenzialblutbild (Ziffer 32051 EBM) hervorgeht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Infusionstherapie (Ziffer 02101 EBM)	15,90 €
Kleines Blutbild (Ziffer 32120 EBM)	0,50 €
Differenzialblutbild (Ziffer 32051 EBM)	0,40 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten pro zusätzliche notwendige vertragsärztliche Leistung ergeben sich aus dem geltenden einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014). Die Vergütung der Infusionstherapie nach Ziffer 02101 EBM ist mit 15,90 € im EBM bewertet. Die Erstellung eines kleinen Blutbildes nach Ziffer 32120 EBM wird jeweils mit 0,50 € abgerechnet. Die Kosten eines Differenzialblutbildes nach Ziffer 32051 EBM belaufen sich auf je 0,40 €.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind	Infusionstherapie (Ziffer 02101 EBM)	275,55 € (17,33 x 15,90 €)	32.514,55 € - 205.006,97 €
		Kleines Blutbild (Ziffer 32120 EBM)	8,67 € (17,33 x 0,50 €)	1.022,47 € - 6.446,76 €
		Differenzialblutbild (Ziffer 32051 EBM)	6,93 € (17,33 x 0,40 €)	817,98 € - 5.157,41 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Siltuximab	Erwachsene 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)	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: 112.419,81 €	GESAMT: 13.265.537,98 € - 83.640.341,19 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt

werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Siltuximab beträgt zwischen 118 und 744 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4). Eine Behandlung mit Siltuximab ist grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich, sofern keine Kontraindikationen gegeben sind. Falls die Therapievoraussetzungen gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation nicht vorliegen, soll der behandelnde Arzt vor der Gabe der Infusion lediglich eine Verzögerung der Behandlung in Erwägung ziehen (Janssen, 2014). Es sind keine Therapiealternativen gegeben, sodass es möglicherweise eine Behandlung der gesamten Zielpopulation mit Siltuximab geben würde.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Information wurde der Fachinformation Sylvant[®] (Janssen, 2014) und der Lauer-Taxe (Lauer-Fischer GmbH, 2014) entnommen. Die Angaben zum Körpergewicht eines durchschnittlichen Patienten entsprechen den Vorgaben des WIdO zur Berechnung der DDD (Wido - Wissenschaftliches Institut der AOK, 2014).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1 GKV-SPITZENVERBAND. 2013. *Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013* [Online]. Available: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf [Accessed 07.05.2014].
- 2 JANSSEN 2013. 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.
- 3 JANSSEN. 2014. *Fachinformation Sylvant 100/400 mg, Stand Juni 2014* [Online]. Available: www.fachinfo.de.
- 4 KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG. 2014. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)* [Online]. Available: [http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher Bewertungsma stab Stand 2014 1. Quartal.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher_Bewertungsma_stab_Stand_2014_1_Quartal.pdf) [Accessed 09.05.2014].
- 5 LAUER-FISCHER GMBH. 2014. *Lauer-Taxe* [Online]. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/apotheken-edv/winapo-module/lauer-taxe/>.
- 6 WIDO - WISSENSCHAFTLICHES INSTITUT DER AOK. 2014. *ATC-Klassifikation* [Online]. Available: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Accessed 09.05.2014].
- 7 WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2014. *ATC/DDD Index 2014* [Online]. Available: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Accessed 09.05.2014].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie

insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die Diagnostik:

Sylvant[®] ist indiziert 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 (Abschnitt 4.1 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:

Dieses Arzneimittel soll von medizinischem Fachpersonal und unter angemessener medizinischer Überwachung gegeben werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

Anforderungen an die Infrastruktur:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung:

Sylvant[®] ist im Kühlschrank zu lagern, nicht einzufrieren und in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (Abschnitt 6.4 der Fachinformation; Stand Juni 2014). Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels sind im Abschnitt 6.3 der Fachinformation beschrieben. Die ungeöffnete Durchstechflasche hält 18 Monate (für Sylvant[®] 400 mg) bzw. 3 Jahre (für Sylvant[®] 100 mg) (Abschnitt 6.3 der Fachinformation; Stand Juni 2014). Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde über 8 Stunden bei Raumtemperatur gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt umgehend angewendet werden, es sei denn, die Methode zur Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus. Wenn nicht umgehend angewendet, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Öffnung in der Verantwortung des Anwenders.

Zubereitung der Infusion:

Siltuximab muss als intravenöse Infusion gegeben werden. Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Durchführung zu achten (Abschnitt 6.6 der Fachinformation; Stand Juni 2014). Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Sylvant[®] nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (Abschnitt 6.2 Fachinformation; Stand Juni 2014).

Anleitungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung sind im Abschnitt 6.6. der Fachinformation erläutert und lauten:

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Arbeiten Sie unter aseptischen Bedingungen.

Berechnen Sie zunächst die Dosis, das Gesamtvolumen des erforderlichen Sylvant[®]-Lösungskonzentrats (rekonstituierte Lösung) und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen. Für die Herstellung des Lösungskonzentrats wird eine 21-Gauge-Kanüle ausreichender Länge empfohlen. Die Infusionsbeutel (250 ml) müssen 5% Glucose enthalten und aus Polyvinylchlorid (PVC) mit Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Polyolefin (PO, zum Beispiel Polyethylen, PE) bestehen.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank soll Sylvant[®] vor der weiteren Aufbereitung Raumtemperatur (15°C bis 25°C) erreichen. Hierfür sollte eine Wartezeit von etwa 30 Minuten einkalkuliert werden. Sylvant[®] soll für die Dauer der Zubereitung Raumtemperatur haben.

Für Durchstechflaschen mit 100 mg: Der Inhalt jeder Durchstechflasche soll mit 5,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, um eine Endkonzentration von 20 mg/ml zu erreichen. Für Durchstechflaschen mit 400 mg: Der Inhalt jeder Durchstechflasche soll mit 20 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, um eine Endkonzentration von 20 mg/ml zu erreichen.

Die Durchstechflaschen nun vorsichtig schwenken, um das Pulver aufzulösen (NICHT SCHÜTTELN, VORTEXEN ODER HEFTIG WIRBELN). Entnehmen Sie keine Lösung vor der vollständigen Auflösung des Pulvers. Das Pulver muss in weniger als 60 Minuten aufgelöst sein. Kontrollieren Sie das Lösungskonzentrat vor der nun folgenden Herstellung der Infusionslösung auf Fremdpartikel oder Verfärbungen. Verwenden Sie kein Lösungskonzentrat, das Eintrübungen, Fremdpartikel oder Verfärbungen aufweist.

Entnehmen Sie aus dem 250 ml-Infusionsbeutel zunächst die Menge an steriler 5%iger Glucoselösung, die der Menge des zu verdünnenden Lösungskonzentrats entspricht. Geben Sie dann die benötigte Menge des rekonstruierten Lösungskonzentrats in den Infusionsbeutel, sodass das Gesamtvolumen der Infusionslösung 250 ml entspricht; das Lösungskonzentrat langsam zur Infusionslösung geben. Vorsichtig schwenken.

Das Lösungskonzentrat darf nicht länger als 2 Stunden gelagert werden, bevor es der 5%igen Glucoselösung im Infusionsbeutel zugefügt wird. Die für die intravenöse Infusion hergestellte verdünnte Lösung muss innerhalb von 6 Stunden gegeben werden. Die Infusionsdauer beträgt 1 Stunde und soll über Infusionsleitungen aus PVC mit DEHP oder aus Polyurethan (PU) und 0,2 µm-PES-Inline-Filter (Polyethersulfon) erfolgen. Sylvant[®] enthält keine Konservierungsstoffe; daher darf nicht verbrauchte Infusionslösung nicht für eine weitere Anwendung aufbewahrt werden.

Es wurden keine physikalisch-biochemischen Studien durchgeführt, um die Kompatibilität bei gleichzeitiger Gabe von Sylvant[®] mit anderen Arzneimitteln zu bestimmen. Infundieren Sie Sylvant[®] daher nicht gleichzeitig über denselben Venenzugang mit anderen Arzneimitteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer:

Die empfohlene Dosierung beträgt 11 mg/kg KG Siltuximab und wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen bis zu einem Therapieversagen gegeben (Abschnitt 4.2 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

Therapievoraussetzungen:

Hämatologische Parameter sollen während der ersten 12 Monate der Behandlung vor jeder Infusion mit Sylvant[®] und danach bei jedem dritten Behandlungszyklus bestimmt werden. Falls die in Tabelle 3-14 dargestellten Therapievoraussetzungen nicht erfüllt sind, soll der behandelnde Arzt vor der Gabe der Infusion eine Verzögerung der Behandlung in Erwägung ziehen. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

Tabelle 3-14: Therapievoraussetzungen

Gemessener Parameter	Voraussetzung für eine Erstbehandlung mit Sylvant [®]	Voraussetzungen für eine Wiederholungsbehandlung
Absolute Neutrophilenzahl	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Thrombozytenzahl	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hämoglobin ^a	< 170 g/l (10,6 mmol/l)	< 170 g/l (10,6 mmol/l)

^aSylvant[®] kann den Hämoglobinwert bei MCD-Patienten erhöhen

Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeit:

Leichte bis mäßige Infusionsreaktionen, die während einer intravenösen Infusion mit Sylvant[®] auftreten, können durch eine Verlängerung der Infusionsdauer oder ein Unterbrechen der Infusion verbessert werden. Nach einem Abklingen der Reaktion kann die Wiederaufnahme der Infusion mit einer geringeren Infusionsgeschwindigkeit und eine medikamentöse Behandlung mit einem Antihistaminikum, Paracetamol oder Corticosteroiden in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die eine Infusion auch nach diesen Maßnahmen nicht vertragen, soll die Behandlung mit Sylvant[®] abgebrochen werden. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktionen) während oder nach der Infusion soll die Behandlung abgebrochen werden. Die Behandlung von schweren Infusionsreaktionen richtet sich nach den Anzeichen und Symptomen der Reaktion. Für den

Fall einer anaphylaktischen Reaktion sollen medizinisches Fachpersonal und entsprechende Arzneimittel verfügbar sein.

Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen:

Im Fall einer schweren Infektion oder einer schweren nicht-hämatologischen Toxizität soll die Behandlung mit Sylvant[®] unterbrochen werden und kann nach Abklingen mit derselben Dosierung fortgesetzt werden.

Bei Auftreten einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, anaphylaktischen oder schweren allergischen Reaktionen oder einem Zytokin-Freisetzungssyndrom soll die Behandlung mit Sylvant[®] abgebrochen werden. Wenn während der ersten 48 Wochen der Behandlung mehr als 2 Dosen aufgrund von behandlungsbezogenen Toxizitäten verzögert gegeben wurden, soll ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.

Erforderliche kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen:

- Hämatologische Parameter sollen während der ersten 12 Monate der Behandlung vor jeder Infusion mit Sylvant[®] und danach bei jedem dritten Behandlungszyklus bestimmt werden.
- Durch Sylvant[®] können Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung, einschließlich Fieber und Akute Phase Proteine, wie C reaktives Protein (CRP), maskiert werden. Behandelnde Ärzte sollen Patienten daher sorgfältig auf Anzeichen für schwerwiegende Infektionen überwachen.
- Es gibt keine eindeutigen Daten hinsichtlich einer möglichen Assoziation zwischen der Behandlung mit Sylvant[®] und der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen – verglichen mit der Gesamtpopulation – unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit höherem Schweregrad auftreten können. Mit Sylvant[®] behandelte Patienten sowohl mit bekannter Leberfunktionsstörung als auch mit erhöhten Transaminasewerten oder einem erhöhten Bilirubinspiegel, sollen überwacht werden.
- Es wird daher empfohlen, bei Beginn oder bei Absetzen einer Behandlung mit Sylvant[®] bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die CYP450 Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind, deren Wirkung (z. B. Warfarin) oder die Konzentration des Arzneimittels (z. B. Ciclosporin oder Theophyllin) zu kontrollieren.

Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Abschnitt 4.3 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aus präklinischen Studien ist bekannt, dass Interleukin-6 (IL-6) die Aktivität von Cytochrom P450 (CYP450) verringert. Die Bindung von Siltuximab an bioaktives IL-6 kann zu einem erhöhten CYP450-Stoffwechsel führen, da sich die enzymatische Aktivität von CYP450 normalisiert. Durch diese Veränderung im CYP450 Stoffwechselweg kann die Behandlung mit Siltuximab bei gleichzeitiger Gabe von CYP450 Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite möglicherweise die therapeutische Wirksamkeit und Toxizität dieser Arzneimittel beeinflussen. Es wird daher empfohlen, bei Beginn oder bei Absetzen einer Behandlung mit Siltuximab bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die CYP450 Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind, deren Wirkung (z. B. Warfarin) oder die Konzentration des Arzneimittels (z. B. Ciclosporin oder Theophyllin) zu kontrollieren. Bei Bedarf soll die Dosis der Begleitmedikation entsprechend angepasst werden. Die Wirkung von Siltuximab auf die CYP450 Enzymaktivität kann nach dem Ende der Behandlung noch über mehrere Wochen fortbestehen. Vorsicht ist auch geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Siltuximab mit Arzneimitteln, die CYP3A4 Substrate sind und bei denen eine verminderte Wirksamkeit unerwünscht ist (z. B. orale Kontrazeptiva) (Abschnitt 4.5 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

- Bestehende und auftretende aktive schwerwiegende Infektionen: Vor einer Behandlung mit Sylvant[®] sollen Infektionen, auch lokale Infektionen, behandelt werden. Während der klinischen Studien kam es zu schwerwiegenden Infektionen, einschließlich Pneumonie und Sepsis.
- Hypoglobulinämie wurde in klinischen Studien bei 4 bis 11,3% der Patienten beobachtet. Ein Abfall der Gesamt-IgG, -IgA oder -IgM Werte unter den Normbereich wurde bei 4 bis 11% der Patienten in der MCD-Studie (Studie 1 = MCD2001) beobachtet.
- Bei allen klinischen Studien mit Sylvant[®] wurden Patienten mit klinisch signifikanten Infektionen ausgeschlossen, einschließlich derer mit positivem Nachweis des Hepatitis B-Oberflächenantigens. Es wurden zwei Fälle mit einer reaktivierten Hepatitis B-Infektion berichtet, als Sylvant[®] gleichzeitig mit hochdosiertem Dexamethason und Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patienten mit multiplem Myelom angewendet wurde.

- Impfungen: Innerhalb von 4 Wochen vor und während der Behandlung mit Sylvant® sollen keine abgeschwächten Lebendimpfstoffe angewendet werden, da keine klinischen Untersuchungen zur Sicherheit vorliegen.
- Lipidwerte: Bei mit Sylvant® behandelten Patienten wurden erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinwerte (Lipidparameter) beobachtet. Patienten sollen gemäß den derzeit gültigen Leitlinien zur Behandlung einer Hyperlipidämie behandelt werden.
- Malignitäten: Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für Malignitäten erhöhen. Basierend auf den eingeschränkten Erfahrungen mit Siltuximab, deuten die gegenwärtigen Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignitäten hin.
- Gastrointestinale Perforation: Gastrointestinale (GI) Perforation wurde in klinischen Studien mit Siltuximab, allerdings nicht in Studien zur MCD, berichtet. Siltuximab soll mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Risiko für eine GI-Perforation haben könnten. Patienten, die Symptome zeigen, welche mit einer GI-Perforation assoziiert werden können oder mit Verdacht auf eine GI-Perforation, sollen umgehend untersucht werden.

Weitere Hinweise

- Fertilität: Es liegen keine Daten zur Wirkung von Siltuximab auf die Fertilität beim Menschen vor. Verfügbare präklinische Daten geben keinen Hinweis auf Auswirkungen einer Behandlung mit Siltuximab auf die Fertilität (Abschnitt 4.6 der Fachinformation; Stand Juni 2014).
- Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Siltuximab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation; Stand Juni 2014).
- Überdosierung: Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet. Bei einer wiederholten Gabe von 15 mg/kg KG alle 3 Wochen traten keine zusätzlichen Nebenwirkungen auf (Abschnitt 4.9 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur Castleman-Krankheit bei >20% der mit Siltuximab behandelten Patienten auftraten, waren Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege), Juckreiz und makulopapulöser Hautauschlag. Die schwerwiegendsten mit der Anwendung von Siltuximab in Verbindung stehenden Nebenwirkungen waren anaphylaktische Reaktionen. In klinischen Studien kam es bei 4,8% (schwerwiegende Reaktionen 0,8%) der Patienten, die mit Siltuximab als Monotherapie

behandelte wurden, zu Infusions- oder Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation für weitere Details; Stand Juni 2014).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation (Anwendungsgebiet) weicht nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ab. Für spezielle Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet gibt die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen wieder.

- Ältere Patienten: In den klinischen Studien wurden keine bedeutsamen altersbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik (PK) oder dem Sicherheitsprofil beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (Abschnitt 4.2 der Fachinformation; Stand Juni 2014).
- Nieren und/oder Leberfunktionsstörung: Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik (PK) von Siltuximab bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt (Abschnitt 4.2 der Fachinformation; Stand Juni 2014).
- Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Siltuximab bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (Abschnitt 4.2 der Fachinformation; Stand Juni 2014). Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
- Schwangerschaft: Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Siltuximab bei Schwangeren. Bei tierexperimentellen Studien mit Siltuximab zeigten sich keine nachteiligen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryofetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Siltuximab wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Siltuximab soll während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko deutlich überwiegt (Abschnitt 4.6 der Fachinformation; Stand Juni 2014).
- Neugeborene von Frauen, die mit Siltuximab behandelt wurden: Untersuchungen an Affen haben ergeben, dass Siltuximab, wie auch andere Immunglobulin G Antikörper, die Plazentaschranke passiert. Daher haben Neugeborene von Frauen, die mit Siltuximab behandelt wurden, möglicherweise ein erhöhtes Infektionsrisiko. Somit ist bei der Anwendung von Lebendimpfstoffen bei diesen Säuglingen Vorsicht geboten (Abschnitt 4.6 der Fachinformation; Stand Juni 2014).
- Frauen im gebärfähigen Alter: Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Abschnitt 4.6 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

- Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Siltuximab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Siltuximab verzichtet werden soll/die Behandlung mit Siltuximab zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden (Abschnitt 4.6 der Fachinformation; Stand Juni 2014).

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die für das Inverkehrbringen auferlegt wurden, werden im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR hinterlegt sein, sowie deutschsprachig im Anhang II (B-E) zum Zulassungsbescheid von Sylvant[®], basierend auf dem von Janssen mit dem Zulassungsantrag vorgelegten Risk Management System. Ein European Assessment Report (EPAR) liegt derzeit nicht vor. Die folgenden Angaben wurden dem Anhang II (B-E) zum Zulassungsbescheid entnommen:

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

Arzneimittel mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor (European Medicines Agency, 2012).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Sylvant[®], die für das Inverkehrbringen auferlegt wurden, werden im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR hinterlegt sein, sowie deutschsprachig im Annex B zum Zulassungsbescheid von Sylvant[®], basierend auf dem von Janssen mit dem Zulassungsantrag vorgelegten Risk Management System (Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags). Der European Assessment Report (EPAR) liegt derzeit nicht vor. Die folgenden Angaben wurden dem Anhang II (B-E) zum Zulassungsbescheid entnommen:

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

1) Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden (European Medicines Agency, 2012).

2) Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Einreichung einer aktualisierten Analyse der Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie CNTO328MCD2001	31.08.2017
Einreichung einer aktualisierten Analyse der Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie CNTO328MCD2002	31.08.2017
Es soll ein Register erstellt werden, in dem Informationen von Patienten mit Castleman Krankheit gesammelt werden, die geeignet sind, Sylvant [®] zu erhalten oder die bereits eine Behandlung mit Sylvant [®] erhalten. Das Register soll entweder über 5 Jahre oder bis zum Vorliegen der Daten von 100 Patienten fortgeführt werden (je nachdem, was zuerst erreicht wird). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll dem CHMP im Rahmen der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte (PSUR) alle 6 Monate tabellarische Daten zur Verfügung stellen, einschließlich Daten von nur denjenigen Patienten, die für eine Behandlung mit Siltuximab geeignet sind.	Protokoll: 31.12.2014 Erste tabellarische Aktualisierung: 30.11.2015 (angepasst an den erwarteten Zyklus der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU-Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Aktionspläne zur Durchführung von routinemäßigen und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten sowie von routinemäßigen und zusätzlichen Risiko-Minimierung-Aktivitäten. Diese Aktivitäten sollen die Risiken bei der Anwendung von Sylvant[®] minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch sichern (basierend auf Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags). Tabelle gibt die Zusammenfassung des RMP gemäß dem öffentlich zugänglichen EPAR wieder.

Die Informationen zu den risikominimierenden Maßnahmen in der Tabelle 3-15 wurden dem Risk-Management-Plan (Version 2.0; 26-Mar-2014) für Sylvant[®] entnommen. Dazu wurden die entsprechenden Informationen zum Risk-Management-Plan aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt.

Tabelle 3-15: Tabellarische Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen (RMP VI.1.4)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken:		
Thrombozytopenie	In Abschnitt 4.2 der FI sind Empfehlungen zur Durchführung der Laboruntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Sylvant® inklusive der Therapievoraussetzungen (Thrombozytenzahl) aufgeführt. Ebenfalls gibt es Hinweise für eine Verzögerung der Behandlung und Kriterien für den dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Sylvant®. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Thrombozytopenie ist eine Nebenwirkung, siehe FI Abschnitt 4.8.	Keine
Neutropenie	In Abschnitt 4.2 der FI sind Empfehlungen zur Durchführung der Laboruntersuchungen vor Beginn der Therapie mit Sylvant® inklusive der Therapievoraussetzungen (absolute Neutrophilenzahl) aufgeführt. Ebenfalls gibt es Hinweise für eine Verzögerung der Behandlung und Kriterien für den dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Sylvant®. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Neutropenie ist eine Nebenwirkung, siehe FI Abschnitt 4.8.	Keine
Infusionsreaktionen und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen	In Abschnitt 4.2 der FI wird ein Abbruch der Behandlung mit Sylvant® empfohlen, wenn der Patient eine schwere Infusionsreaktion entwickelt. Weiterhin sind im Abschnitt 4.4 weitere Details zum Umgang mit Infusionsreaktionen, einschließlich ihrer medikamentösen Behandlung z. B. mit Antihistaminika oder einer Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit beschrieben. Informationen zum Umgang mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktionen) sind ebenfalls dort zu finden. Anaphylaktische Reaktionen, Makulopapulöser Hautausschlag und Juckreiz sind Nebenwirkungen (siehe FI Abschnitt 4.8). Die FI gibt in Abschnitt 4.8 zusätzlich die Häufigkeit des Auftretens der Infusions- bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen in den klinischen Studien an. Sylvant® ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe FI Abschnitt 4.3). Das Thema Immunogenität (Antikörper, die gegen	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	das Arzneimittel gerichtet sind) wird in der FI in Abschnitt 5.2 diskutiert.	
Hyperlipidämie (Hypertriglyzeridämie/ Hypercholesterinämie)	Im Abschnitt 4.4 der FI wird darauf hingewiesen, dass eine Erhöhung der Triglyzerid- und Cholesterinwerte bei mit Sylvant® behandelten Patienten beobachtet wurde und die Patienten gemäß den derzeit gültigen klinischen Leitlinien behandelt werden sollten. Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer nicht-hämatologischer Toxizität, sowie Empfehlung die Behandlung mit Sylvant® aufgrund der Toxizitäten, die mit der Therapie in Zusammenhang stehen, dauerhaft abzusetzen, sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden. Hypertriglyzeridämie ist eine Nebenwirkung (siehe FI Abschnitt 4.8).	Keine
Hypertonie	Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer nicht-hämatologischer Toxizität, sowie Empfehlung die Behandlung mit Sylvant® aufgrund der Toxizitäten, die mit der Therapie in Zusammenhang stehen, dauerhaft abzusetzen, sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden. Hypertonie ist eine Nebenwirkung (siehe FI Abschnitt 4.8). Die Behandlung von Hypertonie zählt in der klinischen Praxis zur Routine.	Keine
Nierenfunktionsstörung	Es wurden keine formalen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Sylvant® bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Bei Patienten mit einer Baseline berechneten Creatinin-Clearance von 12 ml/min oder höher, gab es keine bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sylvant®. Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer nicht-hämatologischer Toxizität, sowie Empfehlung die Behandlung mit Sylvant® aufgrund der Toxizitäten, die mit der Therapie in Zusammenhang stehen, dauerhaft abzusetzen, sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden. Nierenfunktionsstörung ist eine Nebenwirkung (siehe FI Abschnitt 4.8).	Keine
Wichtige potenzielle Risiken:		
Leberfunktionsstörung (Bilirubin-	Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
und Transaminasenerhöhung)	nicht-hämatologischen Toxizität, sowie Empfehlung die Behandlung mit Sylvant® aufgrund der Toxizitäten, die mit der Therapie in Zusammenhang stehen, dauerhaft abzusetzen, sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden.	
Schwerwiegende Infektionen	Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer Infektionen sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden. In Abschnitt 4.4 wird spezifiziert, dass schwerwiegende Infektionen während klinischer Studien beobachtet wurden. Außerdem werden Empfehlungen gegeben, wie bei Infektionen vorgegangen werden sollte, einschließlich des Hinweises, dass durch die Therapie mit Sylvant® Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung, wie Fieber, maskiert werden könnten.	Keine
Erhöhung der Hämoglobinwerte, einschließlich Polyzythämie	In Abschnitt 4.2 der FI sind Empfehlungen für die Durchführung der Laboruntersuchungen vor dem Beginn der Therapie mit Sylvant® einschließlich der Therapievoraussetzungen (Hämoglobinwerte) beschrieben. Hinweise für eine Verzögerung der Behandlung und Kriterien für den Abbruch der Behandlung mit Sylvant® sind ebenfalls zu finden. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.	Keine
Malignitäten	Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer nicht-hämatologischen Toxizität, sowie Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung mit Sylvant® aufgrund der Toxizitäten, die mit der Therapie in Zusammenhang stehen, sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden. Im Abschnitt 4.4 wird darauf hingewiesen, dass immunmodulierende Arzneimittel das Risiko für Malignitäten erhöhen können. Basierend auf den eingeschränkten Erfahrungen mit Sylvant®, deuten die gegenwärtigen Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignitäten hin.	Keine
Herz-Kreislauf-Ereignisse	Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer nicht-hämatologischen Toxizität, sowie Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden. Hypertonie und Hypertriglyzeridämie sind als Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 beschrieben.	Keine
Gastrointestinale Perforation	Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer nicht-hämatologischen Toxizität, sowie Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung sind in der FI in Abschnitt 4.2 zu finden. Im Abschnitt 4.4 wird spezifiziert, dass Gastrointestinale (GI) Perforation in klinischen Studien mit Sylvant®, allerdings nicht in Studien zur Behandlung der MCD, berichtet wurden. Die FI empfiehlt bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	eine GI Perforation haben könnten, Sylvant [®] mit Vorsicht anzuwenden. Patienten, die sich mit Symptomen vorstellen, die mit einer GI Perforation assoziiert sein oder auf GI Perforation hinweisen könnten, sollten umgehend begutachtet werden.	
Immunogenität	Im Abschnitt 5.2 der FI wird darauf hingewiesen, dass wie bei allen therapeutischen Eiweißstoffen ein Risiko der Bildung von Antikörpern, die gegen das Arzneimittel gerichtet sind (Immunogenität) besteht. Weitere Immunogenitätsanalysen eines einzelnen positiven Falls ergab einen niedrigen Titer von Anti-Siltuximab-Antikörpern (1:20) ohne neutralisierende Eigenschaften. Es gab keinen Hinweis auf ein verändertes Toxizitätsprofil bei dem einzelnen Patienten, der Anti-Siltuximab-Antikörper gebildet hatte.	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Es liegen keine Daten zu Anwendung von Sylvant [®] bei Schwangeren vor und es ist nicht bekannt ob Sylvant [®] in die Muttermilch übergeht (siehe FI Abschnitt 4.6). Sylvant [®] wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung mit Sylvant [®] eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe FI Abschnitt 4.6). Die FI weist darauf hin, dass die Nutzen und die Risiken der Therapie mit Sylvant [®] während der Stillzeit abgewogen werden müssen. Nicht-klinische Studien zeigten keine Effekte auf die Reproduktion oder Fertilität (siehe FI Abschnitt 4.6 und 5.3).	Keine
Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren)	Bei älteren Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik oder im Sicherheitsprofil in klinischen Studien beobachtet und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe FI Abschnitt 4.2 und 5.2). Es wurden wenige Patienten >65 Jahren in den Studien zur MCD untersucht (siehe FI Abschnitt 5.1).	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sylvant® bei Kindern oder Jugendlichen, die 17 Jahren oder jünger sind wurde nicht erwiesen (siehe FI Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Anwendung bei HIV-positiven Patienten	Sylvant® ist in dieser Patientenpopulation nicht indiziert. (siehe FI Abschnitt 4.1).	Keine
Anwendung bei HHV-8-positiven Patienten	Sylvant® ist in dieser Patientenpopulation nicht indiziert. (siehe FI Abschnitt 4.1).	Keine
Impfungen	Innerhalb von 4 Wochen vor und während der Behandlung mit Sylvant® sollten keine abgeschwächten Lebendimpfstoffe verabreicht werden, da keine klinischen Untersuchungen zur Sicherheit vorliegen (siehe FI Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen deren Mütter mit Sylvant® behandelt wurden (siehe FI Abschnitt 4.6).	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen (erhöhter Stoffwechsel der CYP450-Substraten)	Aus nichtklinischen Studien ist bekannt, dass IL-6 die Aktivität von CYP450 verringert. Die Bindung von Sylvant® an IL-6 kann zu einem erhöhten Stoffwechsel der CYP450-Substraten führen (die enzymatische Aktivität von CYP450 Enzymen wird sich normalisieren) (siehe FI Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, bei der gleichzeitigen Verabreichung von Sylvant® mit Arzneimitteln, die CYP450 Substrate sind und eine geringe therapeutische Breite haben. Weiterhin ist Vorsicht ist geboten, wenn eine verminderte Wirksamkeit unerwünscht ist (z. B. orale Kontrazeptiva).	Keine
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Es wurden keine formalen Studien zu den Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Sylvant® durchgeführt. In Patienten mit veränderten Normwerten für Alanin-Transaminase, Albumin- und Bilirubin Level gab es keine bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sylvant® (siehe FI Abschnitt 5.2). Therapieempfehlungen beim Auftreten schwerer nicht-hämatologischer Toxizität, sowie Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung sind in der FI in Abschnitt 4.2 beschrieben.	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Außer den bereits in Abschnitt 3.4.1 erwähnten Hinweisen bestehen keine weiteren abweichenden Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Sylvant[®].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Außer den bereits in Abschnitt 3.4.1 erwähnten Hinweisen bestehen keine weiteren abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Sylvant[®]:

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1

Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Sylvant[®] (Janssen, 2014) entnommen.

Zu 3.4.2

European Assessment Reports (EPAR) liegt derzeit nicht vor. Die Angaben wurden dem Anhang II (B-E) zum Zulassungsbescheid entnommen (European Medicines Agency, 2014a).

Zu 3.4.3

European Assessment Reports (EPAR) liegt derzeit nicht vor. Die Angaben wurden dem Anhang II (B-E) zum Zulassungsbescheid entnommen (European Medicines Agency, 2014a).

Zu 3.4.4

Die Angaben wurden dem RMP Version 2.0 vom 26-Mar-2014 entnommen (European Medicines Agency, 2014b).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2012. *European Medicines Agency publishes list of EU reference dates and frequency of PSUR submission* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001616.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Accessed 08.05.2014].
- 2 EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2014a. Anhang II der Produktinformation Sylvant.
- 3 EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2014b. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Sylvant (Siltuximab).
- 4 JANSSEN. 2014. *Fachinformation Sylvant 100/400 mg, Stand Juni 2014* [Online]. Available: www.fachinfo.de.