

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Siltuximab (Sylvant®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Multizentrische Castleman-Erkrankung

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.06.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	36
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 Mortalität.....	78
4.3.1.3.2 Morbidität.....	82
4.3.1.3.2.1 Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome– RCT	83
4.3.1.3.2.2 Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome – RCT.....	93

4.3.1.3.2.3	Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome – RCT.....	96
4.3.1.3.2.4	Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) – RCT	99
4.3.1.3.2.5	Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) – RCT	105
4.3.1.3.2.6	Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) – RCT.....	107
4.3.1.3.2.7	Ansprechen des Tumors (CR+PR) – RCT	109
4.3.1.3.2.8	Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) – RCT.....	113
4.3.1.3.2.9	Zeit bis zum Ansprechen des Tumors – RCT.....	115
4.3.1.3.2.10	Versagen der Behandlung – RCT.....	117
4.3.1.3.2.11	Zeit bis zum Versagen der Behandlung– RCT.....	119
4.3.1.3.2.12	Abbruch der Corticosteroid-Behandlung – RCT.....	122
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Fehler! Textmarke nicht definiert.	
4.3.1.3.3.1	SF-36: MCS und PCS – RCT	126
4.3.1.3.3.2	FACIT-F – RCT	130
4.3.1.3.3.3	MCD-SS – RCT.....	134
4.3.1.3.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	136
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	141
4.3.1.3.5.1	Mortalität	142
4.3.1.3.5.2	Morbidität	143
4.3.1.3.5.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Fehler! Textmarke nicht definiert.	
4.3.1.3.5.4	Unerwünschte Ereignisse	Fehler! Textmarke nicht definiert.
4.3.1.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	159
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	171
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	171
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	172
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	172
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	172
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	173
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	175
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	175
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	175
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	176
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	177
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	177
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	178
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	178
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	179
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	180

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	180
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	180
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	180
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	181
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	190
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	190
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	190
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	190
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	190
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	191
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	192
4.7	Referenzliste.....	192
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		196
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		200
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		203
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		204
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		213
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		234

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien	17
Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt der Studie MCD2001 (verblindete Behandlungsphase)	28
Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	33
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien	38
Tabelle 5: Subgruppen	56
Tabelle 6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 15: Operationalisierung für das Gesamtüberleben	79
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben	80
Tabelle 17: Ergebnisse für Gesamtüberleben (verblindete Behandlungsphase).....	80
Tabelle 18: Operationalisierung für Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome	84
Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome	84
Tabelle 20: Ergebnisse für Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome (verblindete Behandlungsphase).....	86
Tabelle 21: Zusammenfassung der mit MCD in Zusammenhang stehenden Symptome und Anzeichen zu Studienbeginn	87
Tabelle 22: Anzahl der mit MCD in Zusammenhang stehenden Symptome und Anzeichen zu Studienbeginn	89

Tabelle 23: Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome von Studienbeginn bis zur letzten Messung bei der ansprechenden Patientenpopulation („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)	92
Tabelle 24: Operationalisierung für Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome	93
Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome	94
Tabelle 26: Ergebnisse für Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome (verblindete Behandlungsphase)	95
Tabelle 27: Operationalisierung für Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome	96
Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome	96
Tabelle 29: Ergebnisse für Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome (verblindete Behandlungsphase)	97
Tabelle 30: Operationalisierung von Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)	99
Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 32: Ergebnisse für „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)	101
Tabelle 33: Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome von Studienbeginn bis zur letzten Messung bei der ansprechenden Patientenpopulation („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)	104
Tabelle 34: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)	105
Tabelle 35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 36: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)	106
Tabelle 37: Operationalisierung von Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)	107
Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 39: Ergebnisse für Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)	108
Tabelle 40: Operationalisierung von Ansprechen des Tumors (CR+PR)	110

Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen des Tumors (CR+PR) (Tumor Response Rate).....	111
Tabelle 42: Ergebnisse für Ansprechen des Tumors (CR+PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase).....	112
Tabelle 43: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)	113
Tabelle 44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR).....	113
Tabelle 45: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) (verblindete Behandlungsphase).....	114
Tabelle 46: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)	115
Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)	115
Tabelle 48: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) (verblindete Behandlungsphase).....	116
Tabelle 49: Operationalisierung von Versagen der Behandlung	117
Tabelle 50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Versagen der Behandlung.....	118
Tabelle 51: Ergebnisse für Versagen der Behandlung (verblindete Behandlungsphase)	118
Tabelle 52: Aufstellung der Gründe für ein Versagen der Behandlung (verblindete Behandlungsphase).....	119
Tabelle 53: Operationalisierung von Zeit bis zum Versagen der Behandlung	120
Tabelle 54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Versagen der Behandlung (TTF).....	120
Tabelle 55: Ergebnisse für Zeit bis zum Versagen der Behandlung (TTF) (verblindete Behandlungsphase).....	121
Tabelle 56: Operationalisierung von Abbruch der Corticosteroid-Behandlung	122
Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abbruch der Corticosteroid-Behandlung.....	123
Tabelle 58: Ergebnisse für den Abbruch der Corticosteroid-Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase).....	124
Tabelle 59: Operationalisierung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)	126
Tabelle 60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	126
Tabelle 61: Ergebnisse für Zeit bis zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS) (verblindete Behandlungsphase).....	127
Tabelle 62: Operationalisierung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F)	130
Tabelle 63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	131
Tabelle 64: Ergebnisse für die Zeit bis zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACIT-F) (verblindete Behandlungsphase).....	132

Tabelle 65: Operationalisierung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS)	134
Tabelle 66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	134
Tabelle 67: Ergebnisse für die Zeit bis zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MCD-SS) (verblindete Behandlungsphase)	135
Tabelle 68: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen	138
Tabelle 69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse	139
Tabelle 70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus der Studie MCD2001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase).....	140
Tabelle 71: Subgruppen der Studie MCD2001	141
Tabelle 72: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome (ITT Population, verblindete Behandlungsphase).....	143
Tabelle 73: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome / ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	144
Tabelle 74: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)	145
Tabelle 75: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) / ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	147
Tabelle 76: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Ansprechen des Tumors (CR+PR) / ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	148
Tabelle 77: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Versagen der Behandlung/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	150
Tabelle 78: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Versagen der Behandlung/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	151
Tabelle 79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität-SF-36 MCS/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)	152
Tabelle 80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität-SF-36 PCS/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	154
Tabelle 81: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität-FACIT-F/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)	155
Tabelle 82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität-MCD-SS/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	156
Tabelle 83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 / ITT Population (verblindete Behandlungsphase).....	157
Tabelle 84: Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt der Studie MCD2001 (verblindete Behandlungsphase)	169
Tabelle 85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche..	172
Tabelle 86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	173

Tabelle 87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	173
Tabelle 88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	174
Tabelle 89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	174
Tabelle 90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	176
Tabelle 91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	177
Tabelle 92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	177
Tabelle 93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	179
Tabelle 94: Übersicht zum patientenrelevanten Zusatznutzen.....	189
Tabelle 95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	190
Tabelle 96: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCD2001	214
Tabelle 97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCD2001.....	235

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)	20
Abbildung 2: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung	23
Abbildung 3: Dauer der Symptomverbesserung bei Patienten die angesprochen haben.....	32
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 5: Studiendesign der Studie MCD2001 und Übergang in Studie MCD2002 (*I.p.i.: last patient in. Die primäre Analyse erfolgte 48 Wochen, nachdem der letzte Patient die Behandlung begonnen hatte)	69
Abbildung 6: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD 2001.....	81
Abbildung 7: Zusammenfassung der gemeinsam mit MCD auftretenden Anzeichen und Symptome erfasst nach ihrem NCI-CTCAE Schweregrad zu Studienbeginn (MCD2001)	89
Abbildung 8: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die Anzahl der ansprechende Patienten von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)	91
Abbildung 9: „Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001	98
Abbildung 10: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die Anzahl der ansprechenden Patienten von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“).	103
Abbildung 11: Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001	122
Abbildung 12: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: MCS)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001	129
Abbildung 13: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: PCS)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001	130
Abbildung 14: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001	133
Abbildung 15: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001	136
Abbildung 16: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von	

Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)	161
Abbildung 17: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung	164
Abbildung 18: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten, und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)	185
Abbildung 19: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“).....	186
Abbildung 20: Dauer der Symptomverbesserung bei Patienten, die angesprochen haben	187
Abbildung 21 (Anhang): Patientenfluss in Studie MCD2001	233

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bspw.	Beispielsweise
CD	Castleman Disease Deutsch: Castleman Erkrankung
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Clinical Study Report
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DVT	Deep Vein Thrombosis
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FACIT-F	The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHV8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR	Hazard Ratio
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6 Rezeptor
IMS	IMS Health Incorporated
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall

MCD	Multicentric Castleman Disease Deutsch: Multizentrische Castleman Erkrankung
MCD-SS	Multicentric Castleman´s Disease Symptom Scale
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
PKV	Private Krankenversicherung
PRO	Patient Reported Outcome
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SD	Standard Deviation
SF36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	unter anderem
UCD	Unicentric Castleman Disease Deutsch: Unizentrische Castleman Erkrankung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
vIL-6	Virales IL-6
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.1)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2.5)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3.1.3)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Der medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Siltuximab gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die Kommission am 22.05.2014 vergeben wurde, als belegt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Siltuximab (Sylvant®) im Sinne des § 35a SGB V wird im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit multizentrischer Castleman Erkrankung (engl. MCD), die keine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV8) aufweisen“ aus der randomisierten, kontrollierten klinischen Zulassungsstudie MCD2001 abgeleitet.

Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, werden die Vergleichssubstanzen der Zulassungsstudie als Vergleichstherapie herangezogen. In der Zulassungsstudie MCD2001 war dies Placebo + Best Supportive Care (BSC). Der Zusatznutzen wird auf Basis der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse evaluiert.

Datenquellen

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der vergleichenden Zulassungsstudie MCD2001 von Siltuximab im Anwendungsgebiet. Des Weiteren wurde eine systematische Literaturrecherche in den entsprechenden Datenbanken und eine Suche in den entsprechenden Studienregistern (siehe Abschnitt 4.2.3) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Erstellung der systematischen Literaturrecherche sowie für die Auswahl der relevanten Studien sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien charakterisieren die Studien, die grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens von Siltuximab verwendet werden können. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden wie folgt definiert und begründet:

Population: Eingeschlossen wurden erwachsene Frauen und Männer (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer MCD, die sowohl HIV- als auch HHV8-negativ sind.

Intervention: Siltuximab in Kombination mit der besten Unterstützungstherapie (Best Supportive Care, BSC) entsprechend der Zulassung.

Vergleichstherapie: Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie

Endpunkte: Es werden die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse (UE) betrachtet, wobei mindestens einer der folgenden Endpunkte berichtet werden musste:

- Gesamtüberleben
- Abklingen der Symptome
- Dauer des Abklingens der Symptome
- Zeit bis zum Abklingen der Symptome
- Ansprechen von Tumor und Symptomen
- Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen
- Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen
- Ansprechen des Tumors
- Dauer des Ansprechens des Tumors
- Zeit bis zum Ansprechen des Tumors
- Versagen der Behandlung
- Zeit bis zum Versagen der Behandlung
- Abbruch der Corticosteroid-Behandlung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Unerwünschter Ereignisse

Alle Endpunkte wurden nach den Angaben gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ausgewählt.

Studientyp: Es werden ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien (engl. Randomized Controlled Clinical Trials, RCT) zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, da diese den Standard der medizinischen Forschung darstellen. Gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfo G-BA sind methodisch adäquat durchgeführte RCTs mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer: Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist und hinsichtlich der Studiendauer keine Einschränkungen vorgenommen werden.

Publikationstyp: Um eine Einschätzung der Beweissicherheit der Studienergebnisse zu ermöglichen, werden nur Studien eingeschlossen, für die entsprechende Studienberichte oder Vollpublikationen vorliegen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen.

Die nachfolgende Tabelle stellt alle Kriterien für zu berücksichtigende Studien dar.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Population Erwachsene Frauen und Männer (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer MCD, die sowohl HIV- als auch HHV8-negativ sind
E2	Intervention Siltuximab
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie
E4	Endpunkte: Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss berichtet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Abklingen der Symptome • Dauer des Abklingens der Symptome • Zeit bis zum Abklingen der Symptome • Ansprechen von Tumor und Symptomen • Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen • Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen • Ansprechen des Tumors • Dauer des Ansprechens des Tumors • Zeit bis zum Ansprechen des Tumors • Versagen der Behandlung • Zeit bis zum Versagen der Behandlung • Abbruch der Corticosteroid-Behandlung • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschter Ereignisse
E5	Studientyp Randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Clinical Trials, RCT)
E6	Studiendauer Keine Einschränkung
E7	Publikationstyp Es werden nur Studien eingeschlossen, für die entsprechende Studienberichte oder Vollpublikationen vorliegen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen.

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien und klinische Studien der Phase I
A2	Duplikat ohne zusätzlichen Informationsgehalt
A4	Beschriebene Population sind Kinder oder Jugendliche (Alter < 18 Jahren)

Alle Studien, welche die Einschlusskriterien erfüllen und nicht auf Grund der Ausschlusskriterien verworfen werden, müssen in die Bewertung einbezogen werden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt entsprechend den Vorgaben der VerFO des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V und den

Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten dieses Dossiers. Sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte wurden berücksichtigt. Nach der Bewertung der vorliegenden Nachweise für die Nutzenbewertung von Siltuximab lag ausschließlich die Zulassungsstudie MCD2001 vor. Eine Zusammenfassung der Evidenz aus mehreren Studien war somit nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studie MCD2001. In die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Studie wurden insgesamt 79 Patienten mit neu diagnostizierter oder vorbehandelter MCD eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 (Siltuximab+BSC): 1 (Placebo+BSC). Patienten, die mit Placebo+BSC behandelt wurden, hatten bei einem Behandlungsversagen die Möglichkeit entblindet zu werden und in den Interventionsarm zu wechseln. Bei dauerhaftem Ansprechen über den Zeitpunkt der primären Analyse hinaus war ein Wechsel in die Nachbeobachtungsstudie MCD2002 vorgesehen. Patienten, die der Interventionsgruppe mit Siltuximab zugeordnet waren, konnten bei einem dauerhaften Ansprechen, das über den Datenschnitt der primären Analyse hinausging, ebenfalls in die Nachbeobachtungsstudie MCD2002 übergehen. Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden nur die Daten aus der verblindeten Studienphase verwendet. Es wurden keine das Verzerrungspotential negativ beeinflussenden Faktoren identifiziert, womit das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studie als niedrig zu bewerten ist.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 422 Tage. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Überlebenskurven zu Beginn separieren und danach jedoch einige Zeit parallel verlaufen. Nach etwa 400 Tagen ist ein deutlicher Vorteil zugunsten von Siltuximab zu sehen. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht konstant über weitere 500 Tage bis zum Ende der Beobachtungszeit und beläuft sich auf etwa 20 Prozentpunkte im Anteil der Überlebenden. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht erreicht, doch deuten Prognosen, die anhand des Kurvenverlaufs getroffen werden können, darauf hin, dass durch Siltuximab eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden kann. Zwei Patienten in der Placebo-Gruppe verstarben während der verblindeten Studienphase. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 100% in der Siltuximab-Gruppe und 92% in der Placebo-Gruppe. Der numerische Vorteil liegt also auf Seiten einer Behandlung mit Siltuximab. Während der Nachbeobachtungsphase verstarben vier weitere Patienten, jeweils zwei Patienten in der Placebo- und der Siltuximab-Gruppe.

Morbidität

Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR) oder vollständiges, dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR)

Die MCD und ihre Symptome haben einen tiefgreifenden, negativen Einfluss auf die kognitiven, physischen, emotionalen und sozialen Kompetenzen des Patienten und seine Fähigkeit den Alltag alleine zu bewältigen. Auch in der Studie MCD2001 war zu beobachten, dass ausnahmslos alle MCD-Patienten von mindestens einem Symptom oder Anzeichen der Erkrankung betroffen waren. In mehr als 77% der Fälle lagen bei den Patienten vier oder mehr Symptome gleichzeitig vor (Tabelle 22). Das Abklingen der Symptome beruht ausschließlich auf patientenrelevanten Symptomen. Um zu veranschaulichen, welche Gruppen an Symptomen unter der Behandlung mit Siltuximab besonders stark zurückgegangen sind, wurden 34 Symptome, die typischerweise in Zusammenhang mit MCD auftreten in folgende Kategorien unterteilt:

1. Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten
2. Autoimmunphänomene
3. Flüssigkeitsretention
4. Neuropathische Symptome
5. Erkrankungen der Haut

Ein vollständiges, dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR) wurde definiert als eine 100%ige Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik, ein partielles (PR) Abklingen als eine mindestens 50%ige Reduktion dieser. Die zugrunde gelegten Symptome waren alle ausnahmslos direkt relevant für den Patienten.

Abbildung 1 veranschaulicht die Wirksamkeit von Siltuximab im Vergleich zu Placebo in Hinblick auf das Abklingen der Symptome bei den ansprechenden Patienten (CR+PR).

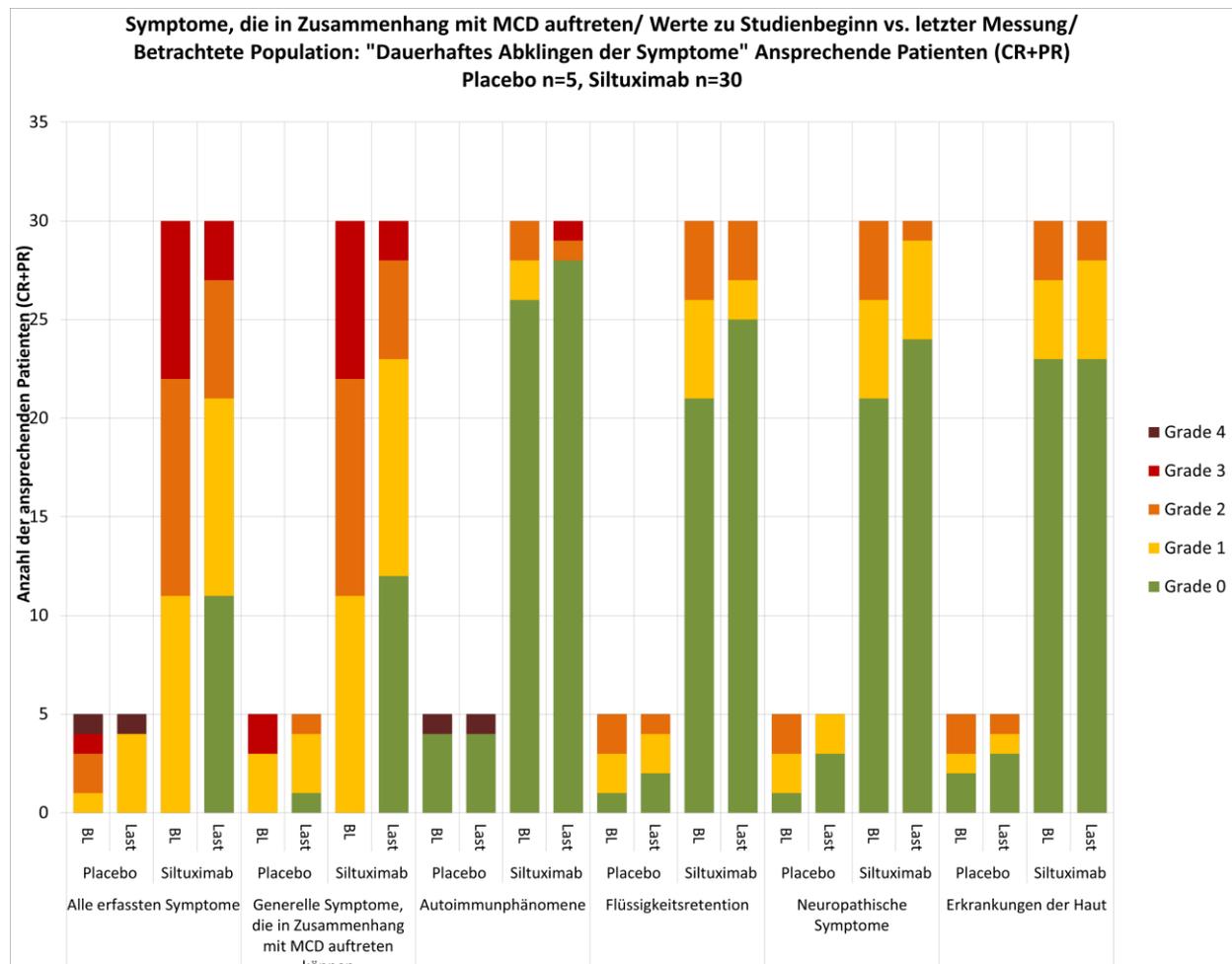


Abbildung 1: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

Die Symptome wurden mittels der NCI-CTCAE Richtlinie zur Schweregradeinteilung bewertet. Je höher der Schweregrad, desto stärker sind die Symptome, wobei der Patient bei Grad 0 keine Symptome verspürt. Der Vorteil einer Behandlung mit Siltuximab wird nicht nur in der Anzahl der ansprechenden Patienten deutlich (n=30 vs. n=5), sondern auch wenn man die Verbesserung der Symptome betrachtet, die in allen fünf erfassten Kategorien zu erkennen ist. Die Häufigkeit an Symptomen des NCI-CTCAE Grades 0 konnte über alle erfassten Symptome hinweg von 0% bei Studienbeginn auf 37% zum Zeitpunkt der letzten Messung gesteigert werden (Tabelle 23). Auch die Symptome der NCI-CTCAE Grade 1, 2 und 3 konnten gesenkt werden.

Das vollständige, dauerhafte Abklingen der Symptome (CR) erreichten 13 (24,5%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und kein Patient in der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab ($p=0,0495$). Das Odds Ratio beträgt 17,67 (95% KI [1,01; 309,98]). Das dauerhafte Abklingen der Symptome (CR+PR) wurde bei 30 (56,6%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 5 (19,2%) Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,0030$). Das Odds Ratio von 5,48 (KI = [1,79; 16,73]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit ein dauerhaftes Abklingen der Symptome zu erreichen unter Siltuximab mehr als fünf mal so hoch ist wie unter Placebo.

Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome (CR+PR) und dauerhaften vollständigen Abklingens der Symptome (CR)

Die mittlere Dauer des dauerhaften und vollständigen Abklingens (CR) in der Siltuximab-Gruppe betrug 418 Tage (SD = 168). In der Placebo-Gruppe hat kein Patient diesen Endpunkt erreicht. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 11 der 13 ansprechenden Patienten zensiert, da das Ansprechen noch anhielt.

Die mittlere Dauer des dauerhaften symptomatischen Abklingens (CR+PR) betrug in der Siltuximab-Gruppe 438 Tage (SD = 185) und in der Placebo-Gruppe 298 Tage (SD = 103). Sie überstieg bei Weitem das durch die Definition der Endpunkte geforderte Anhalten von mindestens 18 Wochen. Es ergibt sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz von 139 Tagen (95% KI = [75,5; 202,7], $p \leq 0,0001$) zugunsten der Behandlung mit Siltuximab. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 25 der 30 ansprechenden Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 3 der 5 Patienten in der Placebo-Gruppe zensiert, da das Ansprechen noch anhielt.

Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) und dauerhaften vollständigen Abklingen der Symptome (CR)

Die mediane Zeit bis zum vollständigen symptomatischen Abklingen (CR) betrug 105 Tage in der Siltuximab-Gruppe. In der Placebo-Gruppe hat kein Patient vollständig angesprochen. Der numerische Vorteil liegt jedoch bei der Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC.

Die mediane Zeit bis zum dauerhaften symptomatischen Abklingen (CR+PR) betrug 33 Tage in der Siltuximab-Gruppe und 22 Tage in der Placebo-Gruppe. Es ergibt sich ein Hazard Ratio von HR = 0,72 (95% KI [0,03;1,89]). Das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)

Beim Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Er setzt sich zusammen aus den beiden Endpunkten „Dauerhaftes Abklingen der Symptome“ und „Ansprechen des Tumors“. Ein vollständiges Ansprechen (CR) war definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung (z.B. Pleuraleffusion), sowie dem Rückgang aller Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen und zu Beginn der Studie vorhanden waren. Für ein Erreichen des partiellen Ansprechens (PR) mussten die Patienten sowohl einen mindestens 50%igen Rückgang der Tumormasse, als auch ein Abklingen oder eine Stabilisation der Symptome aufzeigen. Die Symptome wurden mittels der NCI-CTCAE Richtlinie zur Schweregradeinteilung bewertet. Ein Vergleich zwischen den zu Studienbeginn aufgetretenen Symptomen mit denen zum Zeitpunkt der primären Analyse konnte eine deutliche Symptomverbesserung belegen. Während zu Beginn der Studie in der Population der ansprechenden Patienten noch kein Symptom des NCI-CTCAE Grades 0 bestand, wurde gegen Studienende ein Wert von 40% gemessen. Auch die Symptome des Grades 2 und 3 nahmen im Vergleich zum Studienbeginn deutlich ab (Tabelle 33).

Abbildung 2 veranschaulicht die Wirksamkeit von Siltuximab in Hinblick auf das Abklingen der Symptome bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation (CR+PR).

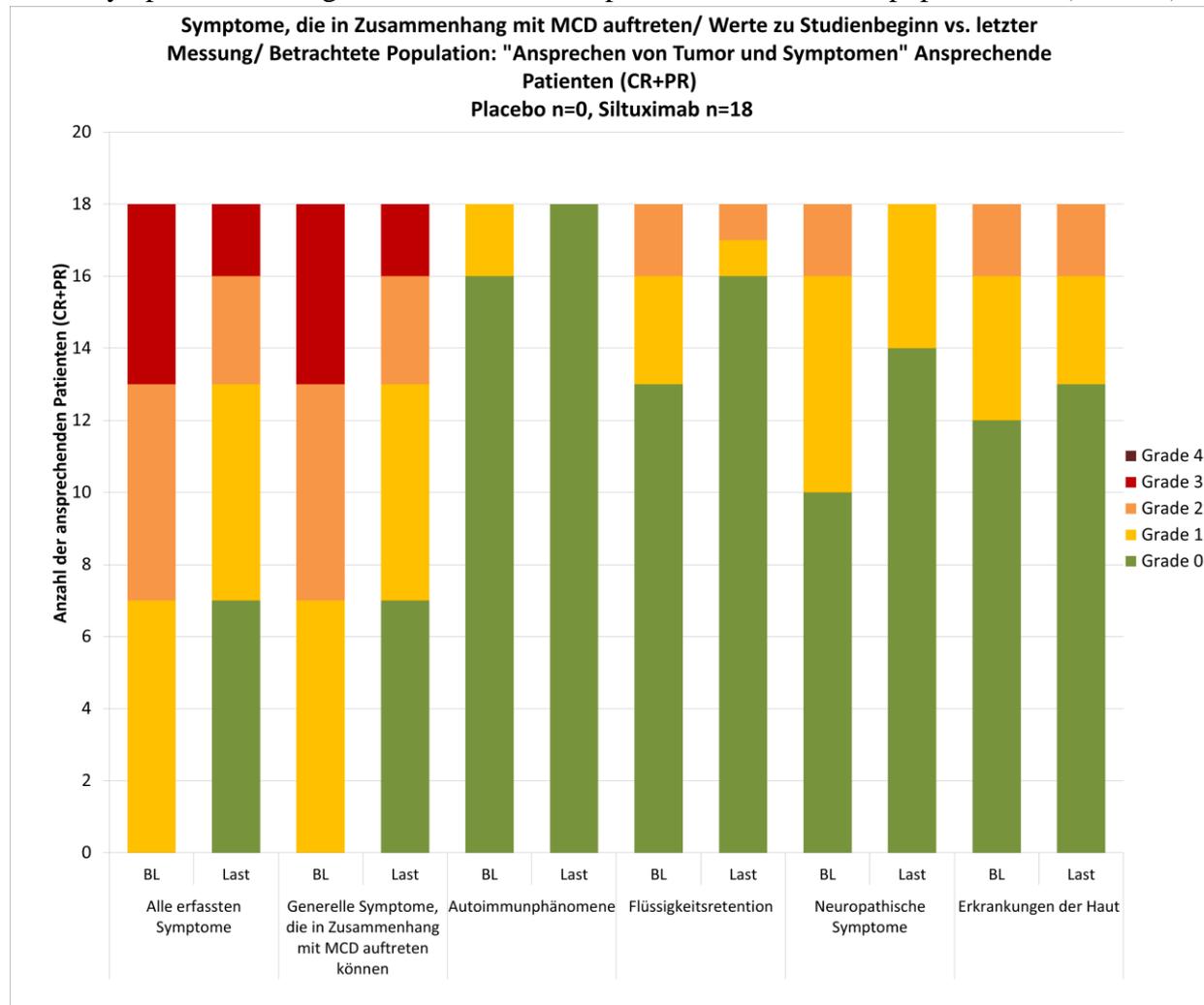


Abbildung 2: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung

Die gewonnenen Daten aus der Studie MCD2001 zeigen, dass mit einem Ansprechen des Tumors (CR+PR) auch gleichzeitig eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, wie z.B. Fatigue, Fieber, neuropathische Beschwerden und Nachtschweiß einhergeht. Zusätzlich prägen sich bei diesem Krankheitsbild die Tumore an der Hautoberfläche aus, so dass sie auch für den Patienten sichtbar sind. Durch das Schrumpfen dieser äußerlich sichtbaren Tumore kann der Patient auch den Tumorrückgang optisch nachvollziehen. In der Auswertung des vollständigen und partiellen dauerhaften Ansprechens (CR+PR) von Tumor und Symptomen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,02$). In der Siltuximab-Gruppe erreichten 18 (33,9%) Patienten ein Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR), während dies in der Placebo-Gruppe kein Patient erreichte. Das

Odds Ratio von 27,62 (95% KI [1,59; 479,26]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit den primären Endpunkt zu erreichen unter Siltuximab fast 28-mal so hoch ist wie unter Placebo.

Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)

In der Siltuximab-Gruppe konnte eine mittlere Dauer des Ansprechens von 366,2 Tagen (SD = 162,6) beobachtet werden. Sie überstieg bei Weitem das durch die Definition geforderte Anhalten von mindestens 18 Wochen. Da kein Patient in der Placebo-Gruppe diesen Endpunkt erreicht hat, konnte hier keine mittlere Differenz der Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) angegeben werden. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten für 19 von den 20 ansprechenden Patienten aufgrund des anhaltenden Ansprechens zensiert. Durch Siltuximab wird ein nachhaltiges Ansprechen erreicht.

Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)

Für die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) zeigte sich für die ansprechenden Patienten in der Siltuximab-Gruppe eine mediane Zeit von 155 Tagen. In der Placebo-Gruppe wurde der Endpunkt nicht erreicht.

Ansprechen des Tumors (CR+PR)

Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) (in Form einer möglichst tiefgehenden Remission) ist ein Parameter zur Darstellung der Morbiditätssenkung der Patienten. Zudem gibt der Endpunkt Auskunft über die Tumortoxizität der Substanz. Ein vollständiges Ansprechen (CR) wurde definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung (z.B. eines Pleuraergusses). Ein partielles Ansprechen wurde definiert als der mindestens $\geq 50\%$ ige Rückgang der Tumormasse. 20 (37,7%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 1 (3,8%) Patient in der Kontroll-Gruppe zeigten ein Ansprechen auf den Tumor. Dementsprechend lag die Ansprechrate unter der Behandlung mit Siltuximab bei 38% und belief sich unter Placebo auf nur 4%. Es kann ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung von Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,0100$) gezeigt werden. Das Odds Ratio von 15,15 (95% KI [1,90; 120,62]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen des Tumors (CR+PR) zu erreichen unter einer Siltuximab-Therapie mehr als 15-mal so hoch ist wie unter Placebo. Der einzige Patient in der Vergleichsgruppe, der ein partielles Ansprechen aufwies, konnte nicht auf den primären (Wirksamkeits-) Endpunkt angerechnet werden, da eine symptomatische Progression vor der Bestätigung des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen stattfand.

Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)

Die mittlere Dauer des Ansprechens lag in der Siltuximab-Gruppe bei 354 Tagen (SD = 177) und in der Placebo-Gruppe bei 70 Tagen. Sie überstieg bei Weitem das durch die Definition geforderte Anhalten von mindestens 18 Wochen. Da in der Placebo-Gruppe lediglich ein Patient den Endpunkt erreicht hat, kann aufgrund der fehlenden Streuung keine mittlere Differenz berechnet werden.

Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) lag in der Siltuximab-Gruppe bei 155 Tagen. Da in der Placebo-Gruppe lediglich ein Patient (65 Tage) diesen Endpunkt erreichte, kann keine statistisch signifikante Aussage über diesen Endpunkt getroffen werden (HR=0,16 (95% KI [0,01; 1,56], p=0,1158).

Versagen der Behandlung

Das Versagen der Behandlung bedeutet für den Patienten, dass die Therapie nicht angeschlagen hat und eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist. Seine Chancen auf eine Heilung sind somit gemindert. Weitere belastendere Therapien und Eingriffe werden notwendig, die im Gegensatz zu Siltuximab nicht mittels einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie an MCD-Patienten überprüft wurden. Während der verblindeten Studienlaufzeit brachen 37,7% (n=20) der Siltuximab-Patienten und 61,5% (n=16) der Placebo-Patienten die Therapie mit der Studienmedikation ab. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p= 0,0488). Das Odds Ratio beträgt 0,38 (95% KI [0,1400; 0,9950]).

Zeit bis zum Versagen der Behandlung

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 422 Tage (55-1051 Tage). Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Daten bezüglich des Endpunkts „Zeit bis zum Versagen der Behandlung“ noch nicht reif. Die mediane Zeit bis zum Versagen der Behandlung wurde in der Siltuximab-Gruppe nicht erreicht und betrug 134 Tage in der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC (p=0,0067). Es ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,39 (95% KI [0,20-0,78]) zugunsten der Behandlung mit Siltuximab während der verblindeten Behandlungsphase. Das Risiko der Patienten, die mit Siltuximab behandelt werden, ein Versagen der Behandlung zu erleiden ist also im Vergleich zu Placebo um etwa 60% reduziert.

Absetzen der Corticosteroide

Der Einsatz von Corticosteroiden bedeutet für den Patienten immer eine besondere Belastung und birgt ein Risiko, da Corticosteroide sich durch eine Reihe von erheblichen Nebenwirkungen auszeichnen, wie z.B. Wassereinlagerungen, erhöhtes Infektionsrisiko und negative Blutbildveränderungen. Das Absetzen oder die Vermeidbarkeit von Corticosteroiden

ist daher aus medizinischer Sicht erstrebenswert. Von den 53 Patienten, die in die Siltuximab-Gruppe eingeschlossen wurden, erhielten 13 Patienten zu Studienbeginn eine Corticosteroid-Behandlung. Bei 4 (30,8%) Patienten wurde diese Therapie abgebrochen. In der Vergleichsgruppe erhielten 9 von insgesamt 26 Patienten eine Behandlung mit Corticosteroiden, die von 1 Patienten (11,1%) abgebrochen wurde. Damit weist der Endpunkt „Abbruch der Corticosteroid-Behandlung“ mit einem OR von 3,56 (95% KI [0,33; 38,78]) und einem p-Wert von 0,3000 einen numerischen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab auf. Aufgrund des guten Ansprechens der Behandlung durch Siltuximab konnten mehr Patienten ihre Corticosteroid-Behandlung beenden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MCD2001 kamen insgesamt drei Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Einsatz:

- SF-36v2
- FACIT-F v4
- Krankheitsspezifischer MCD-SS

Bei allen drei Fragebögen lag die Rücklaufquote zu allen Erhebungszeitpunkten über 80%, so dass eine Auswertung der Daten möglich ist und ein repräsentativer Rückschluss auf die untersuchte Population gezogen werden kann

- SF-36 Mental Component Score (MCS): Gemessen wurde die Zeit von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung der Punktzahl um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Ein Unterschied von fünf Punkten des Gesamtwertes bedeutet eine für den Patienten spürbare klinisch bedeutsame Verbesserung (Erläuterung siehe Abschnitt 4.2.5.2). 34 (68%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe erreichten eine Verbesserung ihres Gesamtwertes von mindestens fünf Punkten, in der Placebo-Gruppe waren es lediglich 9 (34,6%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der fünf Punkte Verbesserung betrug 104 Tage in der Siltuximab-Gruppe und fast 302 Tage in der Placebo-Gruppe. Diese Unterschiede fallen mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,0130$ zugunsten der Behandlung mit Siltuximab aus. Das Hazard Ratio beläuft sich auf 2,41 (95% KI [1,14; 5,10]). Unter einer Siltuximab-Therapie ist es 2,4-mal wahrscheinlicher eine Verbesserung von mindestens fünf Punkten zu erlangen.
- SF-36 Physical Component Score (PCS): Gemessen wurde die Zeit von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung der Punktzahl um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Ein Unterschied von fünf Punkten des Gesamtwertes bedeutet eine für den Patienten spürbare, klinisch bedeutsame Verbesserung (Erläuterung siehe Abschnitt 4.2.5.2). 24 Patienten (48%) in der Siltuximab-Gruppe und 8 Patienten (30,8%) in der Placebo-Gruppe konnten ihren PCS Gesamtwert um fünf Punkte verbessern. Die mediane Zeit bis zum Erreichen dieser Verbesserung betrug 420 Tage

unter der Behandlung mit Siltuximab und wurde unter Placebo nicht erreicht. Die Ergebnisse zeigen also einen numerischen Vorteil zugunsten von Siltuximab.

- **FACIT-F:** Gemessen wurde die Zeit von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung der Punktzahl um ≥ 3 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. Ein Unterschied von drei Punkten der Gesamtwerte bedeutet eine für den Patienten spürbare klinisch bedeutsame Verbesserung (Erläuterung siehe Abschnitt 4.2.5.2). 41 Patienten (79%) in der Siltuximab-Gruppe und 21 Patienten (81%) in der Placebo-Gruppe erreichten eine Verbesserung des FACIT-F Wertes um mindestens 3 Punkte. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten. Selbiges gilt für die mediane Zeit, bis eine Verbesserung um mindestens drei Punkte eintrat. Sie betrug 15 Tage in der Siltuximab-Gruppe und 22 Tage in der Placebo-Gruppe. Das Hazard Ratio wurde mit 1,05 (95% KI = [0,62; 1,78] p= 0,8627) berechnet.
- **MCD-SS (Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale = MCD-SS):** Gemessen wurde die Zeit von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung des Gesamtwertes um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn. Ein Unterschied von einem Punkt des Gesamtwertes bedeutet eine für den Patienten spürbare klinisch bedeutsame Verbesserung (Erläuterung siehe Abschnitt 4.2.5.2). 32 (63%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 13 (50%) Patienten in der Placebo-Gruppe erreichten eine Verbesserung ihres MCD-Gesamtwertes von mindestens einem Punkt. Die mediane Zeit bis zum Erreichen dieser Verbesserung betrug 85 Tage unter Siltuximab-Behandlung und 262 Tage unter Placebo. Es zeigt sich somit ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab. Das Hazard Ratio wurde mit 1,37 berechnet (95% KI = [0,72; 2,63] p= 0,3372)

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate aller UE war, trotz einer etwa doppelt so langen Beobachtungsdauer unter Siltuximab, zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (keine statistische Signifikanz).

In den Ereignissen „UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ (OR=0,77 95% KI [0,30; 1,96]), „UE die zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo führten“ (OR=0,47 95% KI [0,17; 1,30]) und „UE, die zum Tode führten“ (OR=0,16 95% KI [0,01; 4,04]) zeigte sich sogar ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab+BSC.

Die Ereignisse „Gesamtrate aller UE“ (OR=6,29 [0,25; 159,94]), „Gesamtrate aller SUE“ (OR=1,28 [0,36; 4,55]), „SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ (OR=1,28 [0,36; 4,55]), „UE die eine Handlung zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo erforderten“ (OR=1,66 [0,53; 5,20]), fielen zu Ungunsten der Siltuximab+BSC Behandlung aus. Die beobachteten Effekte sind allerdings bei keinem aufgetretenen UE statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt der Studie MCD2001 (verblindete Behandlungsphase)

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Nach Abwägung der positiven und negativen Nutzenaspekte ist das Ausmaß des Zusatznutzens infolge einer Siltuximab-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **erheblich** einzustufen. Dies folgt aus der Definition eines „erheblichen Zusatznutzens“ gemäß § 5 Verfo G-BA. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt demnach vor wenn „eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens“ (§ 5 Absatz 7 Nummer 1, Kapitel 5 Verfo G-BA) erreicht wird. Eine solche Verbesserung liegt für die behandelten Patienten insbesondere vor, wenn eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine Verlängerung der Überlebensdauer gegeben sind. Durch die Behandlung mit Siltuximab konnte gezeigt werden, dass alle ansprechenden Patienten sowohl die Anzahl als auch den Schweregrad ihrer Symptome deutlich verringern konnten und zwar über einen Zeitraum von mindestens 18 Wochen. Die Nebenwirkungen der Therapie mit Siltuximab lagen auf Placeboniveau. Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 422 Tage. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Überlebenskurven zu Beginn separieren und danach jedoch einige Zeit parallel verlaufen. Nach etwa 400 Tagen ist ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Siltuximab zu sehen. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht konstant über weitere 500 Tage bis zum Ende der Beobachtungszeit und beläuft sich auf etwa 20 Prozentpunkte im Anteil der Überlebenden. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht erreicht, doch deuten Prognosen, die anhand des Kurvenverlaufs getroffen werden können, darauf hin, dass durch Siltuximab eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden kann. Für Patienten mit MCD steht damit erstmals ein wirkungsvolles und im Verhältnis zu Placebo nebenwirkungsarmes Arzneimittel zur Verfügung, das neben einer signifikanten Reduzierung der Symptome auch eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben hat und damit die Behandlungschancen für MCD-Patienten dramatisch verbessert.

Subgruppenanalysen:

Für die Subgruppen „Systemische Therapie vor Studienbeginn“, „Alter“, „ECOG-Status“ und „MCD Histologie“ lagen für unterschiedliche Endpunkte Hinweise auf eine Effektmodifikation bei der Kombinationstherapie mit Siltuximab vor (p-Werte der Interaktionstests von 0,0900 bis 0,1735). Für die Subgruppe „MCD Histologie“ lag für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen anhand des SF-36 PCS, ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Mit Ausnahme der Subgruppe MCD-Histologie handelte es sich um gleichgerichtete Effekte bei den Subgruppenanalysen. Zudem ließen sich die Ergebnisse nicht durchgängig bestätigen.

Insgesamt gesehen sollten die Interaktions-Analysen mit Zurückhaltung betrachtet werden, da in den meisten Subgruppen nur sehr kleine Fallzahlen vorliegen und die Ergebnisse zufällig bzw. mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Grundsätzlich steigt mit der Anzahl der getesteten Subgruppen die Wahrscheinlichkeit, dass eine oder mehrere Subgruppen ein abweichendes Ergebnis von der Gesamtauswertung zeigen. Um auszuschließen, dass es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt, wäre eine medizinische Rationale für ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie notwendig. Diese liegt für die Subgruppen in der MCD2001 nicht vor.

Es ist davon auszugehen, dass der Einfluss der Subgruppen aufgrund des geringen Stichprobenumfangs zufallsbedingt ist und damit eine rein quantitative Interaktion ohne klinische Relevanz darstellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Indikation MCD wurden bis heute keine Substanzen in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien getestet. Mit Siltuximab steht erstmalig ein Arzneimittel im Indikationsgebiet der MCD für erwachsene Patienten, die HIV- und HHV8- negativ sind, zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet in klinischen Studien nachgewiesen wurde.

Patienten die an MCD erkrankt sind haben einen sehr hohen Leidensdruck. 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). Zudem leiden die Patienten, neben der unangenehmen und nach außen sichtbaren Vergrößerung der Lymphknoten, an vielen unterschiedlichen Symptomen. Diese Symptome sind oftmals systemisch auftretend und nachhaltig schwächend (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

Die Untersuchungen der Patienten aus der Studie MCD2001 haben gezeigt, dass alle Patienten an mindestens einem Symptom litten. In mehr als 77% der Fälle litten die Patienten sogar an vier oder mehr Symptomen gleichzeitig, was eine massive und negative Beeinflussung des Alltages zur Folge hat (Tabelle 22). Des Weiteren wurde gezeigt, dass über 45% der in Zusammenhang mit MCD auftretenden Anzeichen und Symptome in der Studie MCD2001 einen NCI-CTCAE-Schweregrad von 2 oder 3 hatten, was den hohen Leidensdruck der Patienten unterstreicht (Abbildung 7).

Durch die Anwendung von Siltuximab können diese Symptome deutlich reduziert bzw. beseitigt werden. Der in der Studie MCD2001 erfasste Endpunkt „Dauerhaftes Abklingen der Symptome sowie vollständiges, dauerhaftes Abklingen der Symptome“ zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Siltuximab gegenüber Placebo. Dauerhaft wurde definiert als ein mindestens 18-wöchiges Anhalten dieses Zustands. Die Ergebnisse zeigen aber, dass das mediane Ansprechen über mehr als 400 Tage anhält und der wahre Wert als deutlich höher angenommen werden kann, da viele Patienten zum Zeitpunkt der primären Analyse noch ansprachen und ihre Daten zensiert wurden. Abbildung 3 verdeutlicht den positiven Effekt von Siltuximab in Bezug auf die Dauer der Symptomverbesserung.

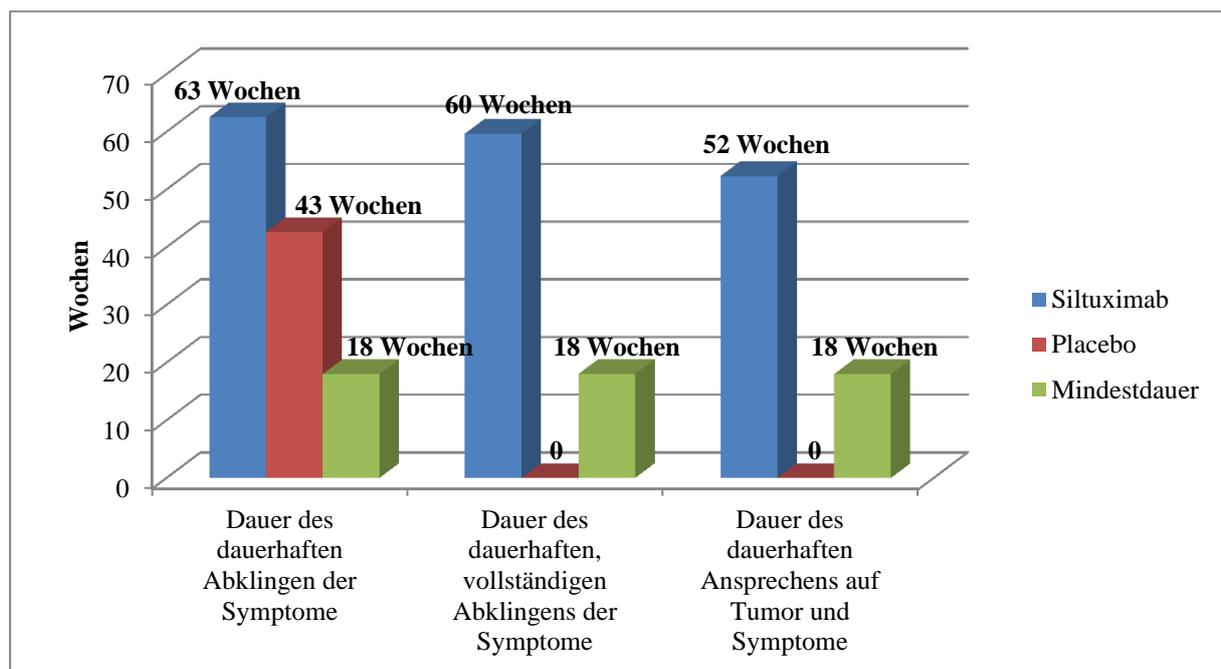


Abbildung 3: Dauer der Symptomverbesserung bei Patienten die angesprochen haben.

Weiter untermauert wird die Symptomverbesserung durch die erhobenen Daten zur Lebensqualität. Es ist eine signifikante Verbesserung im SF-36 MCS Wert und der Zeit, bis diese Verbesserung erreicht wurde, zu erkennen.

Auch konnte in der Studie MCD2001 gezeigt werden, dass neben den Symptomen die Tumore ansprachen und zurückgingen.

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

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

Patientenrelevanter Endpunkt	Einstufung des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	Kein Zusatznutzen
Morbidität	
Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)	Erheblich OR = 5,48; 95% KI [1,79; 16,73]; p = 0,0030
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)	Erheblich OR = 27,62; 95% KI [1,59; 479,26]; p = 0,0200
Ansprechen des Tumors (CR+PR)	Erheblich OR = 15,15; 95% KI [1,90; 120,62]; p = 0,0100
Versagen der Behandlung	Gering OR = 0,38; 95% KI [0,1400; 0,9950]; p = 0,0488
Zeit bis zum Versagen der Behandlung	Beträchtlich OR = 0,397; 95% KI [0,20; 0,78]; p = 0,0067
Abbruch der Corticosteroidtherapie	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36 MCS	Beträchtlich HR = 2,41; 95% KI [1,14; 5,10]; p = 0,0130
SF-36 PCS	Kein Zusatznutzen
FACIT-F	Kein Zusatznutzen
MCD-SS	Kein Zusatznutzen
Nebenwirkungen	Größerer/ geringerer Schaden nicht belegt

Der Zusatznutzen gilt für Orphan Drugs durch das Gesetz (§35 a SGB V) als belegt. Er zeigt sich für Siltuximab auch in der Studie MCD2001. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde in Tabelle 3 für jeden Endpunkt einzeln bestimmt. Insgesamt ergibt sich für Siltuximab+BSC ein erheblicher ZN.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Patientenpopulation/Studientypen:

Dieses Nutzendossier bewertet den medizinischen Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V von Siltuximab (Sylvant®) im Anwendungsgebiet - Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind - auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials, RCT).

Intervention/Vergleichstherapie:

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Siltuximab+BSC wird im Anwendungsgebiet hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo+BSC beurteilt.

Endpunkte:

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Siltuximab im Anwendungsgebiet verwendet:

- Gesamtüberleben
- Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome
 - Anzahl der Patienten mit dauerhaftem Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftem vollständigem Abklingen (CR) der Symptome
 - Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome
 - Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome
- Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)
 - Anzahl der Patienten mit dauerhaftem Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)
 - Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)
 - Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)
- Ansprechen des Tumors (CR+PR)
 - Anzahl der Patienten mit Ansprechen des Tumors (CR+PR)
 - Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)
 - Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)
- Versagen der Behandlung
 - Anzahl der Patienten mit Versagen der Behandlung
 - Zeit bis zum Behandlungsversagen
- Abbruch der Corticosteroid-Behandlung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS, SF-36 MCS + PCS, FACIT-F)
- Verträglichkeit (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse des Grades 3 oder höher
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zur Studienunterbrechung führten

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führte

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Ein- und Ausschlusskriterien charakterisieren diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden wie folgt definiert und begründet:

Population: Eingeschlossen werden erwachsene Frauen und Männer (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer MCD, die sowohl HIV- als auch HHV8-negativ sind. Diese Abgrenzung ist konsistent mit der Fachinformation (Janssen, 2014a).

Intervention: Siltuximab in Kombination mit BSC entsprechend der Zulassung. Es handelt sich um die Zieltechnologie dieser Nutzenbewertung.

Vergleichstherapie: Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie

Endpunkte: Es werden die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse betrachtet, wobei mindestens einer der folgenden Endpunkte berichtet werden musste:

- Gesamtüberleben
- Abklingen der Symptome
- Dauer des Abklingens der Symptome
- Zeit bis zum Abklingen der Symptome

- Ansprechen von Tumor und Symptomen
- Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen
- Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen
- Ansprechen des Tumors
- Dauer des Ansprechen des Tumors
- Zeit bis zum Ansprechen des Tumors
- Versagen der Behandlung
- Zeit bis zum Versagen der Behandlung
- Abbruch der Corticosteroid-Behandlung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschter Ereignisse

Alle Endpunkte wurden nach den Angaben in § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA ausgewählt.

Studientyp: Es werden ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen, da diese den Standard der medizinischen Forschung darstellen. Gemäß § 5 Absatz 3 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA sind methodisch adäquat durchgeführte RCTs mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer: Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist und hinsichtlich der Studiendauer keine Einschränkungen vorgenommen wurden.

Publikationstyp: Um eine Einschätzung der Beweissicherheit der Studienergebnisse zu ermöglichen, werden nur Studien eingeschlossen, für die Studienberichte oder entsprechende Vollpublikationen vorliegen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen.

Die nachfolgende Tabelle stellt alle Kriterien für zu berücksichtigende Studien dar.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Population Erwachsene Frauen und Männer (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer MCD, die sowohl HIV- als auch HHV8-negativ sind
E2	Intervention Siltuximab
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie
E4	Endpunkte: Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss berichtet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Abklingen der Symptome • Dauer des Abklingens der Symptome • Zeit bis zum Abklingen der Symptome • Ansprechen von Tumor und Symptomen • Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen • Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen • Ansprechen des Tumors • Dauer des Ansprechen des Tumors • Zeit bis zum Ansprechen des Tumors • Versagen der Behandlung • Zeit bis zum Versagen der Behandlung • Abbruch der Corticosteroid-Behandlung • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp Randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT)
E6	Studiendauer Keine Einschränkung
E7	Publikationstyp Es werden nur Studien eingeschlossen, für die entsprechende Studienberichte oder Vollpublikationen vorliegen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen.

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien und klinische Studien der Phase I
A2	Duplikat ohne zusätzlichen Informationsgehalt
A4	Beschriebene Population sind Kinder oder Jugendliche (Alter unter 18 Jahren)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der von der Cochrane Library umfassten Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Jede Datenbank wurde einzeln mit einer individuell angepassten Suchstrategie durchsucht. Die Suche erfolgte in Blöcken, die getrennt nach Indikation (MCD) und Intervention (Siltuximab) aufgebaut waren. Die Recherche wurde am 07.04.2014 durchgeführt.

Es wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Studientypen und der Sprache vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Entsprechend den Vorgaben wurden die folgenden Studienregister durchsucht, um relevante publizierte sowie nicht-publizierte Studien zu identifizieren:

- clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>)
- EU clinical trials register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)
- ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)

Darüber hinaus sollte auch das Deutsche Krebsstudienregister in die Suche einbezogen werden:

- Deutsches Krebsstudienregister (<http://www.studien.de/uebersicht.php>)

Die Seite befand sich jedoch zu dem Zeitpunkt, an dem die Studienregisterrecherche durchgeführt wurde, in Überarbeitung und konnte demnach nicht für die Suche verwendet werden.

Die Suche erfolgte am 14.05.2014 und wurde in jedem Studienregister einzeln, mit einer an das jeweilige Register adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist in Anhang 4-B aufgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Generelle Einschränkungen der Suchstrategie, wie etwa hinsichtlich eines bestimmten Zeitraumes oder einer bestimmten Sprache, wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Recherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien systematisch alle identifizierten Studien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden gegebenenfalls durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene als auch für jeden Endpunkt separat beschrieben. Dazu wurden die endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte entsprechend den Bewertungsbögen in Anhang 4-F systematisch diskutiert.

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß den o.g. Vorgaben wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die

Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zudem wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung lag vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändert hätten. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung beeinflusste vielmehr die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie im Anhang 4-E und den dazugehörigen Anhängen entsprechend der geforderten Vorgehensweise

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

in den ausgewiesenen Tabellen dargestellt. Die Anforderungen des CONSORT-Statements werden erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Von den oben genannten Vorgaben zur Darstellung der Patientencharakteristika und der Studienergebnisse wurde nicht abgewichen.

Die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien erfolgt im Abschnitt 4.3.1 anhand von Patientencharakteristika wie Alter der Patienten, dem histologischen Typ, der MCD bezogenen Symptome und anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte.

Zur Beschreibung der Patientenpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wurden folgende demographische und krankheitsspezifische Faktoren aufgeführt (Janssen, 2013a).

- Alter in Jahren (Median)
- Geschlecht w/m (%)
- Ethnizität
- Milz- und Leberuntersuchungen
- Vorhergegangene Therapie (ja/nein)
- Corticosteroidgebrauch bei Studienbeginn (ja/nein)
- Histologischer Typ (%)
- Anzahl MCD-bezogener Symptome (%)

- Laborparameter: Absolute neutrophile Plättchenanzahl, Hämoglobin, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Fibrinogen, Blutplättchenanzahl, ALT, AST, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Serumkreatinin, Cholesterin, Triglyceride, Albumin
- ECOG Performance Status

Studienergebnisse wurden für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome, Dauer des Abklingens der Symptome, Zeit bis zum Abklingen der Symptome, Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR), Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen, Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen, Ansprechen des Tumors (CR+PR), Dauer des Ansprechens des Tumors, Zeit bis Ansprechen des Tumors, Versagen der Behandlung, Zeit bis zum Versagen der Behandlung, Abbruch der Corticosteroid-Behandlung, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Aus folgenden Gründen wurden diese Endpunkte als patientenrelevante Endpunkte eingestuft:

Gesamtüberleben: Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner absolut eindeutigen Erhebung und klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten und damit patientenrelevanten Endpunkten. Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod und dient somit der Evaluation eines möglichen Einflusses der Studienmedikation auf die Mortalität. Damit ist das Gesamtüberleben ein valider und patientenrelevanter Endpunkt.

Neben einer reinen Verlängerung des Überlebens ist es für Patienten in einer palliativen Behandlungssituation mit durch die Erkrankung bedingt begrenzter Lebenserwartung von Bedeutung, dass die verlängerte Überlebenszeit auch mit einer höheren Lebensqualität, weniger Symptomen, weniger Komplikationen der primären Tumorerkrankung, geringerer Notwendigkeit weiterer belastender Therapien und mit wenig Nebenwirkungen infolge der angewandten Therapie oder nachfolgender Therapien assoziiert ist. Mit der Darstellung zusätzlicher Endpunkte wird das Gesamtüberleben in einen biologisch-medizinischen Kontext gebracht und weiteren patientenrelevanten Therapiezielen wie der Reduktion der Morbidität, insbesondere dem Abklingen der Symptome, und der Verbesserung der Lebensqualität Rechnung getragen.

Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen der Symptome (CR): Der Endpunkt untersucht die langfristige Freiheit von Symptomen und eine deutliche Abschwächung dieser im Sinne von § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA. Der Endpunkt ist patientenrelevant, da ein Abklingen der Symptome den Patienten direkt betrifft; es handelt sich um Symptome, die der Patient unmittelbar und direkt spürt. Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts. Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können, schwächen das Immunsystem und können so zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Zu diesen Symptomen zählen unter anderem Fieber, Nachtschweiß, Anorexie, Schwächegefühl, multifokale Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und generelles Unwohlsein. Auch können Lungenerkrankungen und Hautausschläge auftreten (El-Osta und Kurzrock, 2011, van Rhee et

al., 2010, Muskardin et al., 2012, Waterston und Bower, 2004, Roca, 2009). Für den Patienten bedeutet das, dass sein Alltag massiv beeinflusst wird. Die MCD und ihre Symptome haben einen tiefgreifenden, negativen Einfluss auf die kognitiven, physischen, emotionalen und sozialen Kompetenzen des Patienten und seine Fähigkeit den Alltag alleine zu bewältigen (Vernon et al., 2009). Auch in der Studie MCD2001 war zu beobachten, dass ausnahmslos alle MCD Patienten von mindestens einem Symptom oder Anzeichen der Erkrankung betroffen waren, in über 77 % der Fälle sogar von vier oder mehr Symptomen gleichzeitig.

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

1. Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten:
 - Müdigkeit
 - Hyperhidrose
 - Nachtschweiß
 - Fieber
 - Gewichtsverlust
 - Anorexie
 - Tumorschmerz
 - Dyspnoe
 - Pruritus
 - Unwohlsein
2. Autoimmunphänomene
 - Störung des Autoimmunsystems
 - Störung des Immunsystem
3. Flüssigkeitsretention
 - Geschwollene Glieder
 - Gesichtsoedem
 - Periorbitale Ödeme
 - Generalisierte Ödeme
 - Lokalisierte Ödeme
 - Stammödem
 - Nackenödem
 - Pleuraerguss
 - Perikarderguss
 - Genitalödem
 - Kapillarlecksyndrom
 - Aszites
4. Neuropathische Symptome
 - Periphere sensorische Neuropathie
 - Periphere motorische Neuropathie
 - Andere Störungen des Nervensystems

5. Erkrankungen der Haut

- Haut-Hyperpigmentierung
- Maculopapulärer Hautausschlag
- Andere Hautirritationen
- Papulopostulärer Hautausschlag
- Hautausschlag/Akne
- Hautverhärtung
- Purpura

Um den MCD-Gesamtsymptomatikwert zu berechnen wurde der aktuelle Status aller Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD stehen, mittels medizinischer Terminologie beschrieben und anhand der NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.0) bewertet. Der Gesamtwert aller Symptome (MCD-Gesamtsymptomatik genannt) errechnete sich dann aus der Summe der Schweregrade und der oben gelisteten 34 Anzeichen und Symptomen, die in Zusammenhang mit MCD auftraten. Die prozentuale Veränderung der MCD-Anzeichen und die MCD-Gesamtsymptomatik wurden bei jedem Behandlungszyklus in Relation zum Studienbeginn berechnet. Ein vollständiges, dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR) wurde definiert als eine 100%ige Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Studienbeginn, die mindestens 18 Wochen vor Eintreten eines Therapieversagens anhielt. Ein dauerhaftes partielles Abklingen der Symptome (PR) wurde definiert als ein $\geq 50\%$ iger aber $< 100\%$ iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwertes der Ausgangswerte, welcher für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten wurde, bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.

Zur vollständigen Darstellung der wesentlichen Studienergebnisse werden die zusätzlichen Endpunkte „Zeit bis zum Abklingen der Symptome (CR+PR)“ und die „Dauer des Abklingens der Symptome (CR+PR)“ erhoben, welche den Endpunkt „Abklingen der Symptome“ genauer charakterisieren (s. Abschnitt 4.3.1.3).

Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR): Bei dem Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Er setzt sich zusammen aus den beiden Endpunkten „Dauerhaftes Abklingen der Symptome“ und „Ansprechen des Tumors“. Die Patienten mussten um ihn zu erreichen sowohl einen mindestens 50%igen Rückgang der Tumormasse aufweisen, als auch ein Abklingen oder zumindest eine Stabilisation der 34 Symptome zeigen, die in den MCD Gesamtsymptomatikwert eingeflossen sind. Die MCD zeichnet sich durch eine große Anzahl an lokalen und systemischen Symptomen aus, die den Patienten stark belasten (El-Osta und Kurzrock, 2011). In der Studie MCD2001 konnte anhand der Daten zu dem primären, kombinierten Endpunkt gezeigt werden, dass mit einem Ansprechen des Tumors auch gleichzeitig eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, wie z.B. Fatigue, Fieber, neuropathische Beschwerden und Nachtschweiß einhergeht (s. Abschnitt 4.3.1.3). Zusätzlich sind die Tumore bei der MCD häufig oberflächlich zu erkennen. Durch das Schrumpfen der äußerlich sichtbaren Tumore kann der Patient auch den – bei anderen soliden Tumoren doch abstrakten – Tumorrückgang plastisch nachvollziehen. Dies ist ein weiterer, für den erkrankten Patienten positiver psychologischer Aspekt. Ein vollständiges Ansprechen (CR)

war definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung (z.B. Pleuraerguss) sowie dem Rückgang aller Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen und zu Beginn der Studie vorhanden waren. Für ein Erreichen des partiellen Ansprechens (PR) mussten die Patienten sowohl einen mindestens 50%igen Rückgang der Tumormasse, als auch ein Abklingen oder eine Stabilisation der Symptome aufzeigen.

Zur vollständigen Darstellung der wesentlichen Studienergebnisse werden die zusätzlichen Endpunkte „Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ und die „Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ erhoben, welche den Endpunkt „Ansprechen von Tumor und Symptomen“ genauer charakterisieren (s. Abschnitt 4.3.1.3).

Ansprechen des Tumors (CR+PR): Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) (in Form einer möglichst tiefgehenden Remission) ist ein patientenrelevantes Therapieziel, da hierdurch die Morbidität der Patienten gesenkt wird. Zudem gibt der Endpunkt Auskunft über die Tumortoxizität der Substanz. Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts. Die gewonnenen Daten aus der Studie MCD2001 haben gezeigt, dass mit einem Ansprechen des Tumors auch gleichzeitig eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, wie z.B. Fatigue, Fieber, neuropathische Beschwerden und Nachtschweiß einhergeht (s. Abschnitt 4.3.1.3).

Zur vollständigen Darstellung der wesentlichen Studienergebnisse werden die zusätzlichen Endpunkte „mediane Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ und die „Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)“ erhoben, welche den Endpunkt „Ansprechen des Tumors“ genauer charakterisieren (s. Abschnitt 4.3.1.3).

Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) zeigt den Anteil der Patienten an, bei welchen durch die Therapie entweder ein vollständiges Ansprechen des Tumors („complete response“, CR) oder auch ein teilweises Ansprechen des Tumors („partial response“, PR) erreicht werden konnte. Es wird anhand der modifizierten Cheson Kriterien beurteilt (Cheson et al., 2007). Ein vollständiges Ansprechen (CR) wurde definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung (z.B. eines Pleuraergusses). Ein partielles Ansprechen wurde definiert als der mindestens $\geq 50\%$ ige Rückgang der Tumormasse. Es ist naheliegend, dass ein Ansprechen des Primärtumors und/oder von Metastasen eine Verbesserung des Gesundheitszustands darstellt, die besonders bei der MCD durch eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik bedingt ist.

Versagen der Behandlung: Der patientenrelevante Endpunkt „Versagen der Behandlung“ ist ein valider und messbarer Parameter. Er wird anhand folgender Parameter gemessen:

1. Anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 , die trotz der BSC Behandlung für mindestens 3 Wochen anhielten.
2. Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3 oder höher trotz der BSC Behandlung.

3. Eine nachhaltige Verschlechterung (für mindestens 3 Wochen) des Leistungsstatus (Anstieg des Ausgangswertes des ECOG Leistungsstatus um mehr als einen Punkt) trotz der BSC Behandlung.
4. Radiologische Progression gemessen anhand der modifizierten Cheson Kriterien (Cheson et al., 2007).
5. Start irgendeiner weiteren Therapie zur Behandlung der MCD, z.B. mit laut CSR unerlaubter Substanzgruppen.

Trifft eines der genannten Kriterien zu, bedeutet dies, dass die Therapie nicht gewirkt hat bzw. nicht mehr wirkt und die Chancen des Patienten auf eine Heilung gemindert sind. Weitere belastendere Therapien und Eingriffe werden notwendig, die im Gegensatz zu Siltuximab nicht mittels einer randomisierten kontrollierten Studie an MCD Patienten überprüft wurden.

Abbruch der Corticosteroid-Behandlung: Seit der Isolierung des Cortisols in den 1950ern haben sich die Corticosteroide als extrem effektive Wirkstoffe in der Behandlung von akuten und chronischen Entzündungen erwiesen. Leider bedeutet ihr Einsatz für den Patienten immer eine besondere Belastung und ein besonderes Risiko, da Corticosteroide sich durch eine große Reihe an Nebenwirkungen auszeichnen. Einige dieser schweren Nebenwirkungen sind Knochenfrakturen, Osteoporose, erhöhte Anfälligkeit von Infektionen und Übergewicht. Die Möglichkeit des Absetzens dieser Therapie stellt für den Patienten also immer eine körperliche und seelische Entlastung dar und ist für ihn von großem Nutzen (Manson et al., 2009).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in dem vorliegenden Dossier mittels der etablierten und validierten Instrumente SF-36 (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) und FACIT-F dargestellt. Auch wurde ein für die Erkrankung spezifischer Fragebogen, der MCD-SS, erstellt. Dieser geht besonders auf die Symptome ein, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können.

SF-36: Der SF-36 (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die aus dem SF-36 gewonnenen Erkenntnisse sind nicht spezifisch für ein bestimmtes Alter, eine bestimmte Erkrankung oder eine bestimmte Behandlungsgruppe, was einen Vergleich der Bürde der jeweiligen Erkrankung mit anderen möglich macht ebenso wie eine Bewertung der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten und deren Vorteil für den Patienten (Ware und Sherbourne, 1992). Validiert wurde der Bogen in der eingesetzten Version 2.0 in einer deutschen, bevölkerungsrepräsentativen Studie (Morfeld et al., 2005). In der Literatur beschriebene Studien und Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Befragungen von chronisch kranken Patienten nach der minimalen, spürbaren Verbesserung der Lebensqualität, die minimal zu erreichenden Werte sehr nahe an der Hälfte einer Standardabweichung liegen. Ab diesem Grenzwert ist eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten spürbar (Ware, 2000,

Norman et al., 2003). Die Hälfte der Standardabweichung ist jedoch kein arbiträres, statistisches Kriterium, sondern vielmehr ein empirischer Wert, der auf psychologischen Theorien basiert. Er ist eine Reflektion des kollektiven Empfindens der hunderten von Patienten, die bereits an Lebensqualitätsstudien teilgenommen haben (Norman et al., 2003).

Angewandt auf den SF-36 bedeutet ein Unterschied von fünf Punkten der aufsummierten Werte eine klinisch bedeutsame Verbesserung und ist gleich zu setzen mit der Hälfte der Standardabweichung im Physical Component Score (PCS).

Der SF-36 fand bereits in vielen klinischen Studien Verwendung und ist in vielen Sprachen verfügbar.

FACIT-F: Die Fatigue ist ein häufiges Symptom, welches in Zusammenhang mit der MCD auftritt (Teschendorf et al., 2010a, Robinson et al., 2014). In der Studie MCD2001 wurde sie mithilfe des etablierten FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fragebogens gemessen. Er besteht aus 13 Rubriken und wird hier eingesetzt, um die Abgeschlagenheit innerhalb der letzten 7 Tage zu evaluieren (Cella et al., 2002). Webster et al. gehen in ihrer Publikation auf die Validierung der Version 4 ein (Webster et al., 1999).

Die Antwortmöglichkeiten reichen von „in keinem Fall“ (0) bis hin zu „sehr viel“ (4) und werden nachher zu einem Gesamtwert addiert.

Ein möglicher Gesamtwert kann von 0-52 Punkten reichen, wobei 0 am schlechtesten und 52 am besten ist.

In der Literatur beschriebene Studien und Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Befragungen von chronisch kranken Patienten nach der minimalen, spürbaren Verbesserung der Lebensqualität, die minimal zu erreichenden Werte sehr nahe an der Hälfte einer Standardabweichung liegen. Ab diesem Grenzwert ist eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten spürbar (Norman et al., 2003). Die Hälfte der Standardabweichung ist jedoch kein arbiträres, statistisches Kriterium, sondern vielmehr ein empirischer Wert, der auf psychologischen Theorien basiert. Er ist eine Reflektion des kollektiven Empfindens der hunderten von Patienten, die bereits an Lebensqualitätsstudien teilgenommen haben (Norman et al., 2003).

Eine Untersuchung von Cella et al. aus dem Jahre 2002 beschäftigte sich mit den minimalen Differenzen im aufsummierten Wert, die speziell beim FACT herangezogen werden müssen, um eine klinische Relevanz zu zeigen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass ein Unterschied von 3 Punkten des aufsummierten Wertes eine klinisch bedeutsame Verbesserung darstellt. (Cella et al., 2002)

Der FACIT-F fand bereits in vielen klinischen Studien, die aufgrund von Krebsleiden durchgeführt wurden Verwendung und ist in vielen Sprachen verfügbar.

MCD-SS: Für die vorliegende Studie wurde ein eigenes PRO Instrument entwickelt (Vernon et al., 2009). Die „Multicentric Castleman’s Disease Symptom Scale = MCD-SS“. Die Skala basiert auf qualitativen Forschungsergebnissen, die durch die Arbeit mit MCD Patienten entstanden sind. Die entwickelte Skala wurde im Anschluss in einer weiteren Studie von Teschendorf et al. an MCD Patienten validiert (Teschendorf et al., 2010b). Die An- oder Abwesenheit von Symptomen sowie ihr Schweregrad werden mittels einer numerischen Skala notiert. Die Häufigkeit kann ebenfalls vermerkt werden, da der Fragebogen täglich verwendet wird und die Patienten sich innerhalb dieses Zeitraums sehr gut erinnern können. Die Dauer, die zum Ausfüllen benötigt wird liegt bei etwa 5 Minuten. Ein Gesamtwert wird anhand der Werte von 1 (sehr mild) bis 5 (sehr schwerwiegend) gebildet.

In der Literatur beschriebene Studien und Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Befragungen von chronisch kranken Patienten nach der minimalen, spürbaren Verbesserung der Lebensqualität die minimal zu erreichenden Verbesserungen in Punkten sehr nahe an der Hälfte einer Standardabweichung liegen. Ab diesem Grenzwert ist eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten spürbar (Norman et al., 2003). Die Hälfte der Standardabweichung ist jedoch kein arbiträres, statistisches Kriterium, sondern vielmehr ein empirischer Wert, der auf psychologischen Theorien basiert. Er ist eine Reflektion des kollektiven Empfindens der hunderten von Patienten, die bereits an Lebensqualitätsstudien teilgenommen haben (Norman et al., 2003).

Die Standardabweichung des MCD-SS zu Studienbeginn betrug 1,56. Dieser Wert wurde durch zwei geteilt und im Anschluss auf eins aufgerundet. Somit bedeutet ein Unterschied von einem Punkt im MCD-SS Gesamtwert eine klinisch bedeutsame Verbesserung.

Übersetzungen des Bogens sind in sämtlichen, für die Studie wichtigen Sprachen vorhanden. Der Bogen ist bei jeder klinischen Visite von den Patienten eigenverantwortlich auszufüllen, bevor die Behandlung begonnen wird.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten infolge des Tumorleidens bzw. einer hierfür notwendigen

Therapie wider. Da jede Tumorthherapie, neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung einer Tumorprogression und der Symptomkontrolle auch zum Ziel haben sollte, dem Patienten eine möglichst lange Zeit bei erhaltener oder verbesserter Lebensqualität zu ermöglichen, ist dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.

Unerwünschte Ereignisse (UE): Das Auftreten von UE unter Therapie wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sowohl ein gelegentliches Auftreten höhergradiger unerwünschter Ereignisse als auch ein längerfristiges Vorhandensein niedriggradiger unerwünschter Ereignisse mit einer Reduktion der Funktionalität der Patienten und ihrer Lebensqualität assoziiert sein kann. Es erscheint besonders wichtig, dass der Patient neben einer langanhaltenden guten Lebensqualität auch möglichst wenig durch unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen des zu bewertenden Wirkstoffs eingeschränkt wird.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁴ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur Daten aus einer randomisierten Zulassungsstudie vorliegen, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen Schlussfolgerungen bezüglich der Variation methodischer Faktoren. Im Studienbericht der MDC2001 wurde die Robustheit der Resultate des primären Endpunkts im Hinblick auf Änderungen der statistischen Analysemethoden untersucht. Es wurden drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

1. Die Rate des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen auf Basis der Bewertung durch den Prüfarzt. Die zu Grunde gelegte Berechnungsmethode war der Cochran-Mantel-Haenszel Test.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

2. Die Rate des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen auf Basis der unabhängigen Bewertung, aber ohne eine Stratifizierung der Corticosteroid-Behandlung zu Studienbeginn. Die zu Grunde gelegte Berechnungsmethode war der Cochran-Mantel-Haenszel Test.
3. Das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen auf Basis der unabhängigen Bewertung. Die zu Grunde gelegte Bewertungsmethode war der Fisher's Exact Test.

Alle drei Sensitivitätsanalysen untermauerten die statistisch signifikante Überlegenheit einer Behandlung von Siltuximab+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Die Sensitivitätsanalysen werden im weiteren Dossierverlauf nicht berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf

solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Alle im Studienprotokoll der Studie MCD2001 a priori festgelegten Subgruppenanalysen sind in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Subgruppen

Parameter	Kategorien	Stratifizierung
Geschlecht	Weiblich Männlich	Nein
Ethnie	Kaukasier Nicht-Kaukasier	Nein
Geographische Region	Nordamerika Europa Asien-Pazifik-Raum Latein-Amerika	Nein
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	Nein
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn	Ja Nein	Ja
MCD Histologie durch Unabhängige Bewertung	Hyaline-vaskulärer Typ Plasmazytärer Typ Gemischter Typ	Nein
Systemische Therapie vor Studienbeginn erhalten	Ja Nein	Nein

Zusätzlich zu den im statistischen Analyseplan angegebenen Methoden wurden bei zeitabhängigen Endpunkten innerhalb von Subgruppen die Hazard Ratios mit einem *Cox Proportional Hazards* Modell geschätzt. Mögliche Interaktionen von dichotomen Endpunkten wurden anhand der Q-Statistik analysiert.

Zur Einschätzung der Effektmodifikation eines Subgruppenmerkmals bzgl. eines bestimmten Endpunkts sollen die folgenden Schwellenwerte für den p-Wert der Q-Statistik dienen, wie in den Allgemeinen Methoden 4.1 des IQWiG definiert ist:

Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem $p < 0,200$ angenommen. Dabei besteht bei einem p-Wert von $\geq 0,0500$ und $< 0,200$ ein Hinweis auf Effektmodifikation und ab $p < 0,0500$ wird ein Beleg auf Effektmodifikation abgeleitet.

In Abschnitt 4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT sind die Ergebnisse der Interaktionsanalysen aufgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.1.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MCD2001	Ja	Ja	Abgeschlossen	09.02.2010 – 31.01.2013 (Finales Erhebungsdatum für primären Endpunkt) – 07.03.2013 (Schließen der klinischen Datenbank)	Arm 1: Siltuximab und Best Supportive Care (BSC) Arm 2: Placebo und Best Supportive Care (BSC)
MCD2002	Nein	Ja	Laufend (Nachbeobachtung zu MCD2001)	Die Studie wurde im April 2011 gestartet und ist auf 5 Jahre ausgelegt. Das voraussichtliche Studienende wird für März 2017 erwartet (Daten aus der Interimsanalyse betreffen nur die 19 eingeschlossene Patienten aus der Phase I Studie)	Einarmig: Siltuximab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier dargestellte Studienstatus wurde mit Stand 17.04.2014 aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MCD2002	Kein RCT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

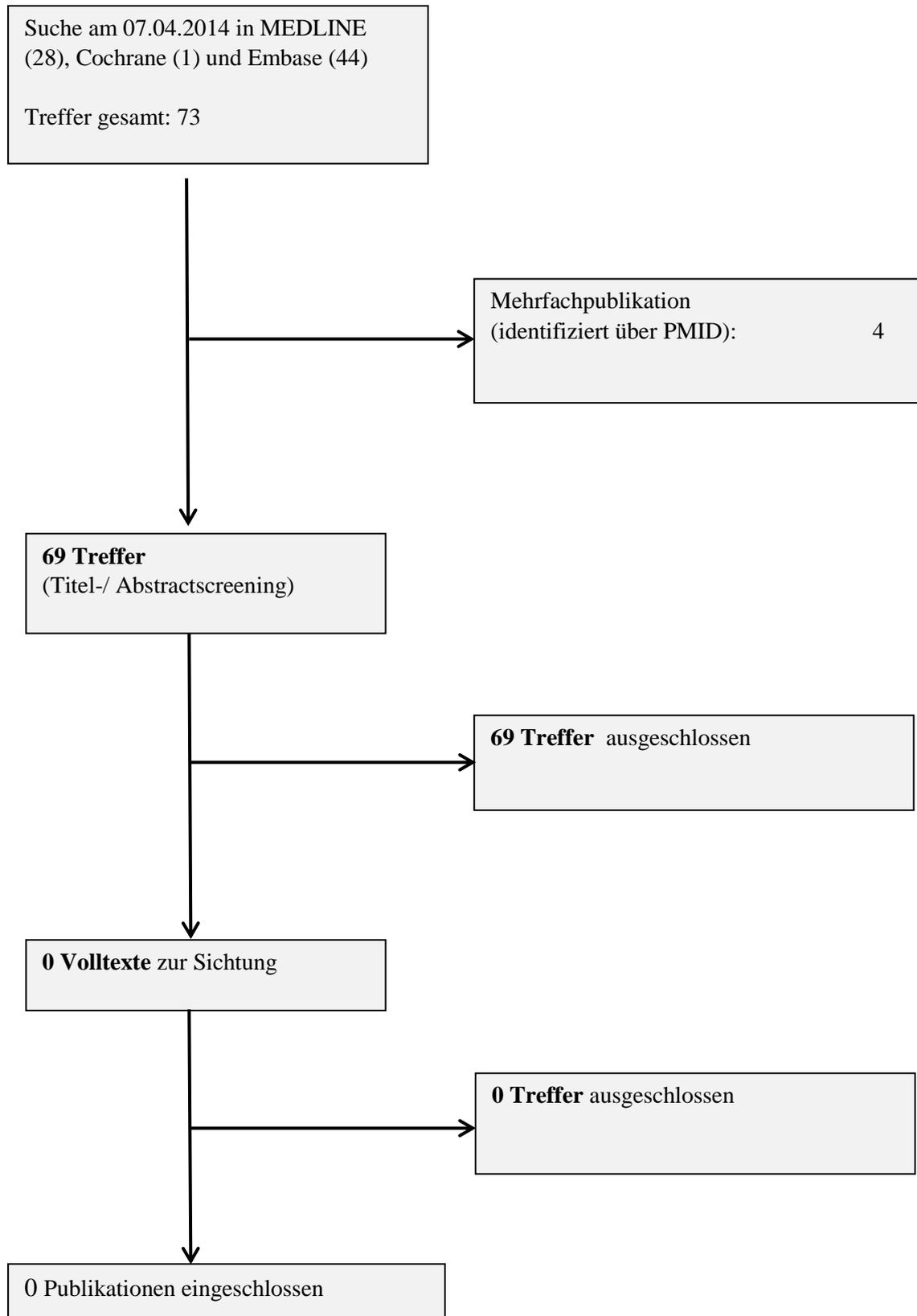


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
MCD2001 Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CNTO328 Plus Best Supportive Care in Multicentric Castleman's Disease	clinicaltrials.gov NCT01024036 (Clinicaltrials.gov, 2014) WHO ICTRP (WHO ICTRP, 2014) clinicaltrialsregister.eu 2009-012380-34 (Clinicaltrials.eu, 2014) PharmNet.Bund 2009-012380-34 (PharmNet.Bund, 2014)	Ja	Nein	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Aktualisierungsrecherche wurde am 07.04.2014 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
MCD2001	Ja	Ja	Nein	Ja (Janssen, 2013a)	Ja (clinicaltrials.gov: NCT01024036 (Clinicaltrials.gov, 2014), ICTRP: EUCTR2009-012380-34-GB, CTRI/2011/05/001736 (WHO ICTRP, 2014), clinicaltrialsregister.eu: 2009-012380-34 (Clinicaltrials.eu, 2014), PharmNet.Bund 2009-012380-34 (PharmNet.Bund, 2014))	Nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
n.a.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien- design	Population	Interven- tionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studien- dauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten- relevante sekundäre Endpunkte
MCD 2001	RCT, doppelblind placebo- kontrolliert (Zuteilungs- verhältnis 2:1), parallel	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit symptomati- scher MCD, die sowohl HIV- und HHV8- negativ sind	Siltuximab +BSC (n=53) Placebo+ BSC (n=26)	Screening Period: innerhalb von 28 Tagen vor dem Start des ersten Zyklus Behandlung: Mediane Behandlungs- dauer: 61 Wochen mit Siltuximab oder 31 Wochen mit Placebo Nach- beobachtung: Mediane Dauer der Nach- beobachtung: 60 Wochen	Multizentrische, multinationale Studie in 38 klinischen Zentren in 19 Ländern: USA, China, Südkorea, Frankreich, Russland, Israel, Belgien, Brasilien, Singapur, Hong Kong, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Norwegen, Spanien, Australien, Kanada, Ägypten und Deutschland. Start der Studie (Unterzeichnung der Einverständniser klärung durch die ersten Patienten): 09.02.2010; Letzte Visite für primäre Analyse am 28.02.2013 Klinisches „cutoff date“ für die primäre Analyse war der 31.01.2013, die klinische Datenbank wurde am 07.03.2013 geschlossen	<u>Primärer Endpunkt:</u> Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome, Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome, Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome und Dauer des vollständigen Abklingens der Symptome,

	Ansprechen des Tumors (CR+PR), Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR), Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR), Versagen der Behandlung, Zeit bis zum Versagen der Behandlung, Abbruch der Corticosteroidbehandlung, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, FACIT-F, MCD-SS)
--	---

Die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Studie MCD2001 beinhaltet eine Untersuchungsphase (von der initialen Untersuchungsvisite bis hin zur doppelblinden Randomisierung), eine verblindete Behandlungsphase (Start bei der ersten Gabe der Studienmedikation), eine unverblindete Behandlungsphase (Patienten, die in der Placebogruppe ein Versagen der Behandlung erlitten konnten alle 3 Wochen mit Siltuximab behandelt werden), eine Abschlussvisite und eine Nachbeobachtungsphase.

In die Studie MCD2001 wurden insgesamt 79 Patienten mit neu diagnostizierter oder vorbehandelter MCD eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Siltuximab+BSC:Placebo+BSC).

Wenn bei einem Patienten ein Behandlungsversagen vor dem Datenschnitt dokumentiert wurde, wurde er entblindet.

Das Behandlungsversagen wurde anhand folgender Parameter gemessen:

1. Anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 die trotz der BSC Behandlung für mindestens 3 Wochen anhielten.
2. Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3 oder höher trotz der BSC Behandlung.
3. Eine nachhaltige Verschlechterung (für mindestens 3 Wochen) des Leistungsstatus (Anstieg des Ausgangswertes des ECOG Leistungsstatus um mehr als einen Punkt) trotz der BSC Behandlung.
4. Radiologische Progression gemessen anhand der modifizierten Cheson Kriterien (Cheson et al., 2007).

5. Start irgendeiner weiteren Therapie zur Behandlung der MCD, z.B. mit laut CSR unerlaubter Substanzgruppen.

Stellte sich nach der Entblindung heraus, dass der Patient in der Placebo-Gruppe war, hatte er die Option unverblindet alle drei Wochen mit Siltuximab behandelt zu werden. Die Daten dieser Patienten (13 von 26 Placebo Patienten) sind jedoch nicht in die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte eingegangen, da sie ab dem Zeitpunkt der Entblindung zensiert wurden. Eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund eines cross-over Effekts ist somit auszuschließen. Gehörte der Patient der Siltuximab-Gruppe an, wurde die Behandlung unterbrochen und er erhielt eine Abschlussvisite, bevor er in die Nachbeobachtungsphase eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse von der Behandlung profitierten (definiert als CR, PR oder SD inklusive einer Stabilisierung oder Verbesserung in den Symptomen) konnten die Behandlung mit Siltuximab im Rahmen der Anschlussstudie MCD2002 fortführen.

Bei der MCD2002 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase IIb Studie im Rahmen derer die Sicherheit einer Langzeit-Behandlung mit Siltuximab erfasst wird. Die auf 5 Jahre angelegte Studie umfasst sowohl Patienten aus einer Phase I Studie (C0328T03) (Janssen, 2012b), als auch Patienten aus der MCD2001, einer Phase II Studie. Für Patienten, die der C0328T03-Studie entstammen, ist eine Zwischenauswertung (Interimsanalyse) und Veröffentlichung der Daten für Ende des Jahres 2014 geplant. Für die Patienten die aus der MCD2001 eingeschlossen wurden ist keine zusätzliche Zwischenauswertung geplant; diese fließen nur in die finale Auswertung der gesamten Studienpopulation bei Beendigung der Studie Mitte 2017 ein.

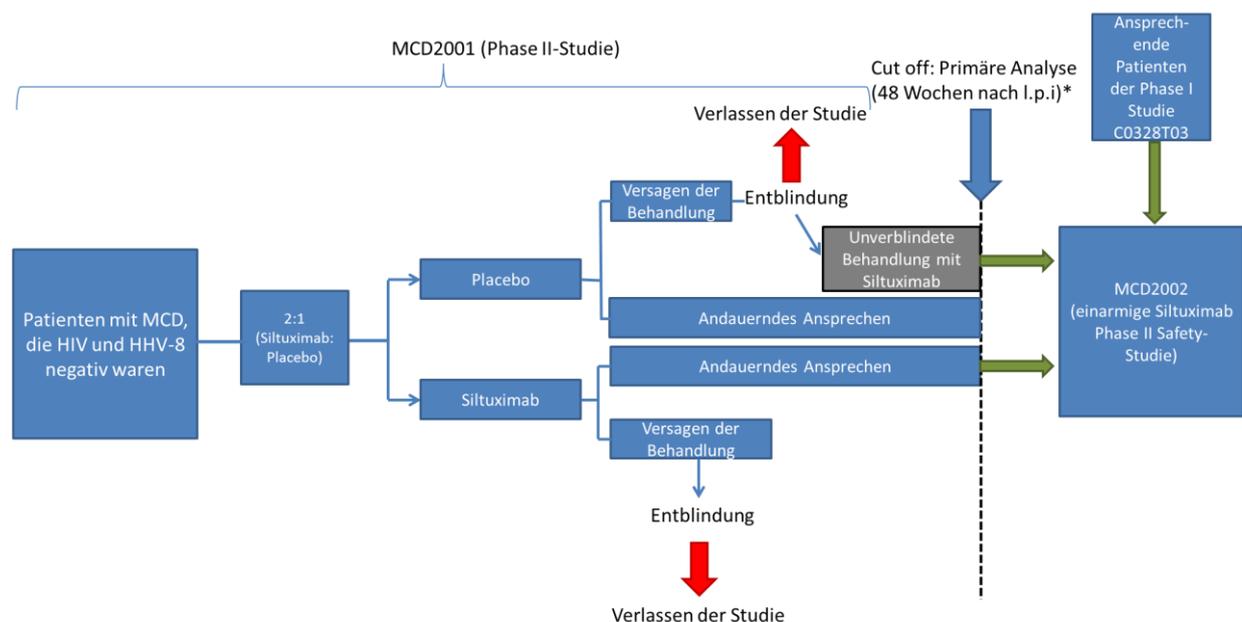


Abbildung 5: Studiendesign der Studie MCD2001 und Übergang in Studie MCD2002 (*l.p.i.: last patient in. Die primäre Analyse erfolgte 48 Wochen, nachdem der letzte Patient die Behandlung begonnen hatte)

Abbildung 5 verdeutlicht den Patientenfluss bzw. den Übergang der Patienten von der Phase I Studie und der Studie MCD2001 in Studie MCD2002.

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Basis der verblindeten Behandlungsphase in der Studie MCD2001, die maximal bis zum Zeitpunkt der primären Analyse andauerte. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Auswertung der Daten aus Studie MCD2001. Der klinische Stichtag (Clinical Cut-off, CCO) für die primäre Analyse war der 31.01.2013. Das Ereignis der primären Analyse war zeitgetrieben und wurde bereits im Studienprotokoll präspezifiziert (Janssen, 2012a). Die Auswertung erfolgte auf Grundlage aller Daten, die bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient die Behandlung begonnen hatte, gesammelt wurden.

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Siltuximab+BSC	Placebo+BSC	Behandlungscharakteristika
MCD2001	Siltuximab (11mg/kg) + BSC Einstündige Infusion alle 3Wochen	Placebo+BSC Einstündige Infusion alle 3Wochen	Dosisanpassung nicht erlaubt Infusionen konnten bis zu 4 Tagen bevor oder 3 Tagen nach angesetztem Datum durchgeführt werden

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Gesamte Studienpopulation	Siltuximab+BSC	Placebo+ BSC
Anzahl Patienten		79	53	26
Alter Median in Jahren (Spanne)		48 (20 -78)	47 (20 - 74)	48 (27 - 78)
Gewicht Median in kg (Spanne)		69,3 (42 – 121,3)	67,0 (42 - 111,4)	70,2 (47,5 - 121,3)
Größe Median in cm (Spanne)		169 (147,5 – 190,5)	168,5 (148 – 184)	171,0 (147,5 – 190,5)

		Gesamte Studienpopulation	Siltuximab+BSC	Placebo+ BSC
Geschlecht N (%)	männlich	52 (65,8)	30 (56,6)	22 (84,6)
	weiblich	27 (34,2)	23 (43,4)	4 (15,4)
Ethnischer Hintergrund N (%)	Kaukasisch	31 (39,2)	19 (35,8)	12 (46,2)
	Nicht kaukasisch	48 (60,8)	34 (64,2)	14 (53,8)
Histologischer Typ N (%)	Hyalin vaskulärer Typ	26 (32,9)	18 (34,0)	8 (30,8)
	Plasmazytärer Typ	18 (22,8)	13 (24,5)	5 (19,2)
	Gemischter Typ	35 (44,3)	22 (41,5)	13 (50)

		Gesamte Studienpopulation	Siltuximab+BSC	Placebo+ BSC
Vorbehandlung erhalten N (%)	ja	46 (58,2)	29 (54,7)	17 (65,4)
	nein	33 (41,8)	24 (45,3)	9 (34,6)
Corticosteroid-Behandlung zu Studienbeginn N (%)	ja	24 (30,4)	16 (30,2)	8 (30,8)
	nein	55 (69,6)	37 (69,8)	18 (69,2)
Anzahl MCD bezogener Symptome N (%)	1	2 (2,5)	1 (1,9)	1 (3,8)
	2	6 (7,6)	5 (9,4)	1 (3,8)
	3	9 (11,4)	6 (11,3)	3 (11,5)
	4	13 (16,5)	13 (24,5)	0
	5	8 (10,1)	6 (11,3)	2 (7,7)
	6-10	31 (39,2)	16 (30,2)	15 (57,7)
	>10	10 (12,7)	6 (11,3)	4 (15,4)
Region N (%)	EMEA	21 (26,6)	13 (24,5)	8 (30,8)
	Nordamerika	15 (19,0)	10 (18,9)	5 (19,2)
	Lateinamerika	6 (7,6)	4 (7,5)	2 (7,7)
	Asia-Pazifik-Region	37 (46,8)	26 (49,1)	11 (42,3)
Schweregrad der Erkrankung: ECOG Performance Status	0	32 (29,1)	22 (41,5)	10 (38,5)
	1	40 (50,6)	24 (45,3)	16 (61,5)
	2	7 (8,9)	7 (13,2)	0
	> 2	0	0	0

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nachfolgend wird die Studienkonzeption dargestellt. Weitere Ausführungen, insbesondere zu den Ergebnissen der Studie, werden in Abschnitt 4.3.1.3 aufgeführt.

Studiendesign: Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Siltuximab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei Patienten mit symptomatischer MCD. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Siltuximab+BSC : Placebo+BSC unter Verwendung der permutierten Block-Methode). Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte hinsichtlich des Parameters Corticosteroid-Gebrauch.

Population: Erwachsene Patienten (Männer und Frauen) mit symptomatischer MCD, die durch eine pathologische Untersuchung bestätigt wurde, ≥ 18 Jahre sowie HIV-negativ und HHV8-negativ waren. Somit entspricht die Studienpopulation der Zielpopulation. „Symptomatisch“ wurde definiert als klinisches Vorliegen von Symptomen, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können, für die eine Behandlung angezeigt war und die nach den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)* mindestens einen Schweregrad von 1 aufwiesen. Die Patienten mussten messbare Krankheitsparameter aufweisen, die über kutane Läsionen hinausgingen. Abweichungen der Laborparameter, wie z.B. eine Erhöhung des CRP oder Fibrinogens sowie eine erhöhte BSG, ohne das Vorliegen weiterer klinischer Symptome, waren nicht ausreichend, um als symptomatische Erkrankung eingestuft zu werden. Die Stratifizierung der Patienten basierte auf dem Gebrauch von Corticosteroiden (ja/nein). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Siltuximab+BSC und Placebo +BSC). Die Studienpopulation wird in Tabelle 12 charakterisiert.

Interventionen: 11mg/kg Siltuximab wurden als intravenöse Infusion über eine Dauer von einer Stunde alle drei Wochen verabreicht, entweder bis zum Therapieversagen (*Treatment Failure, TF*), bis zur Therapieunterbrechung, bis zum Studienaustritt oder bis 48 Wochen nachdem der letzte Patient die Studienbehandlung begonnen hatte. Eine Dosismodifizierung war nicht erlaubt. Patienten, die zum Zeitpunkt des klinischen „Cut-offs“ für die primäre Analyse von der Behandlung profitierten, konnten Siltuximab weiterhin im Rahmen des Verlängerungsprotokolls (*Extension Protocol*) erhalten.

Verglichen wurde Siltuximab+BSC mit Placebo+BSC. Die Placebo-Gabe erfolgte analog zum Interventions-Arm und wurde als intravenöse Infusion über die Dauer von einer Stunde alle drei Wochen appliziert. Die BSC ist die bestmögliche unterstützende Therapie, die der behandelnde Arzt patientenindividuell ausgewählt hat (siehe Tabelle 11).

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

- 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, so lange die Dosis von Prednison nicht die 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 dazu, dass die Patienten die Studie beenden mussten. Patienten, die auf Placebo+BSC nicht ansprachen und die Kriterien des Therapieversagens erfüllten, hatten die Möglichkeit, eine Behandlung mit Siltuximab zu bekommen. Zuvor wurden sie jedoch entblindet und ihre Wirksamkeitsdaten ab diesem Zeitpunkt zensiert. Zum Nachweis des Zusatznutzens in den Wirksamkeitsendpunkten werden nur Daten aus der verblindeten Phase der MCD2001 verwendet.

Studiendauer: Die Studie beinhaltete eine Screening Periode, die von der ersten Screening Visite bis zur doppelblinden Randomisierung erfolgte. Die darauf folgende verblindete Behandlungsperiode begann mit der Gabe der ersten Dosis der Studiensubstanz. In der verblindeten Behandlungsphase wurden die Patienten durchschnittlich 61 Wochen mit Siltuximab oder 31 Wochen mit Placebo behandelt. Die unverblindete Behandlungsperiode umfasst alle Patienten, die nicht auf Placebo+BSC ansprachen und die Möglichkeit erhielten, eine Gabe von Siltuximab alle 3 Wochen zu bekommen (13 von 26 Placebo Patienten). Zum Nachweis des Zusatznutzens in den Wirksamkeitsendpunkten werden jedoch nur Daten aus der verblindeten Phase der MCD2001 verwendet und die Daten dieser Patienten ab dem Zeitpunkt der Entblindung zensiert. Nach Abschluss der Behandlung erfolgte eine Abschlussvisite sowie eine daran anknüpfende Nachbeobachtungsperiode. Eine graphische Darstellung der Studie befindet sich in Abbildung 5.

Ort und Zeitraum der Durchführung: Die Studie begann am 09.02.2010, als der erste Patient die Einverständniserklärung zur Teilnahme (*Informed Consent*) unterzeichnete. Die letzte Visite des letzten Patienten für die primäre Analyse fand am 28.02.2013 statt. Der klinische Stichtag (*Clinical Cut-off*, CCO) für die primäre Analyse war der 31.01.2013. Das Ereignis war zeitgetrieben und wurde bereits im Protokoll der Studie präspezifiziert. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage aller Daten, die bis zu 48 Wochen, nachdem der letzte Patient die Behandlung begonnen hatte, gesammelt wurden. Am 07.03.2013 wurde die klinische Datenbank geschlossen. Die Studie wurde in 38 klinischen Zentren in 19 Ländern durchgeführt. Die Länder waren: USA, China, Südkorea, Frankreich, Russland, Israel, Belgien, Brasilien, Singapur, Hong Kong, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Norwegen, Spanien, Australien, Kanada, Ägypten und Deutschland.

Patientenrelevante Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen. Dies umfasst die Dauer des Ansprechens von Tumoren und Symptomen (*Duration of Tumor and Symptomatic Response*) sowie die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR).

Die patientenrelevanten Endpunkte waren:

- Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
- Dauerhaftes Abklingen der Symptome und dauerhaftes vollständiges Abklingen der Symptomen (*Durable Symptomatic Response and Durable Complete Symptomatic Response*)
- Zeit bis zum Abklingen der Symptome
- Dauer des Abklingens der Symptome
- Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (*Durable Tumor and Symptomatic Response*)
- Zeit bis zum Ansprechen von Tumor und Symptomen
- Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen
- Ansprechen des Tumors (*Tumor Response Rate*),
- Zeit bis zum Ansprechen des Tumors
- Dauer des Ansprechens des Tumors
- Versagen der Behandlung (*Treatment Failure Rate*)
- Zeit bis zum Versagen der Behandlung
- Abbruch der Corticosteroid-Behandlung (*Discontinuation of Corticosteroids*)
- UE's und SUE's.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte der Studie MCD2001 nicht berücksichtigt:

1. Änderung des Hämoglobinwertes im Vergleich zum Ausgangswert
2. Blutsenkungsgeschwindigkeit
3. Fibrinogen

Alle drei Endpunkte sind im Sinne der Maßgaben von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA nicht patientenrelevant.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MCD2001 auf den deutschen Versorgungskontext zeigen sich hinsichtlich demographischer und ethnischer Eigenschaften Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulation (siehe Tabelle 12). Die Studienpopulation ist jedoch zu klein um feststellen zu können, ob diese Unterschiede auch signifikant sind. Für die Studie MCD2001 werden keine gesonderten Analysen für eine Zielpopulation dargestellt, da die Studienpopulation exakt der Zielpopulation entspricht und somit die Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MCD2001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie MCD2001 um eine multizentrische, internationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit adäquater Randomisierungssequenz. Patienten wurden, stratifiziert nach Corticosteroidgebrauch, einem von zwei Behandlungsrmen computergestützt zugeteilt (Siltuximab+BSC oder Placebo+BSC in einem Verhältnis von 2:1). Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe von interaktiven sprachbasierten Systemen (Interactive Voice Response System, IVRS).

In der Studie MCD2001 waren sowohl Patienten, behandelnde Personen als auch die unabhängigen Beobachter verblindet. Siltuximab wurde als Infusionslösung verabreicht. Gleiches galt für die Placeboformulierung, welche die gleiche qualitative Zusammensetzung, mit Ausnahme des aktiven Wirkstoffs aufwies.

Patienten, bei denen ein Therapieversagen festgestellt wurde, wurden entblindet. Für den Fall, dass sie der Placebo-Gruppe zugeordnet waren, hatten sie die Möglichkeit im Anschluss eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten, gehörten sie der Siltuximab-Gruppe an verließen Sie die Studie. Die Daten der Placebo Patienten, die in den Interventionsarm gewechselt hatten wurden nach diesem Wechsel nicht mehr erfasst und sind nicht in die Endauswertung der Studie eingegangen, wodurch eine Beeinflussung des Verzerrungspotenzials auszuschließen ist.

Die Endpunkte wurden im Auswertungskollektiv der Intention-to-treat (ITT) Population analysiert. Für die Analyse der UE wurde die Sicherheitspopulation verwendet, die sich aus Patienten zusammensetzt, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die ITT- und Sicherheitspopulation ist im Fall der Studie MCD2001 deckungsgleich. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips oder sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit niedrig bewertet.

Auch auf Endpunktebene zeigte sich für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential (siehe Abschnitt 4.3.1).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität: Gesamt- überleben	Morbidität: Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome	Morbidität: Dauer des dauerhaften Abklingens und des dauerhaften vollständigen Abklingens der Symptome	Morbidität: Zeit bis zum dauerhaften Abklingen und bis zum dauerhaften vollständigen Abklingen der Symptome	Morbidität: Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)
MCD2001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Morbidität: Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)	Morbidität: Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)	Morbidität: Ansprechen des Tumors (CR+PR)	Morbidität: Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)	Morbidität: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)
MCD2001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Morbidität: Versagen der Behandlung	Morbidität: Zeit bis zum Versagen der Behandlung	Morbidität: Abbruch der Corticosteroid- Behandlung	Gesundheits- bezogene Lebensqualität: SF-36 Version 2, FACIT-F Version 4, MCD-SS	Unerwünschte Ereignisse
MCD2001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

4.3.1.3.1 Mortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 15: Operationalisierung für das Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Dauer in Tagen von der Randomisierung bis zum Tode unabhängig von der Todesursache. Patienten, die während des Beobachtungszeitraums nicht verstorben sind oder Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus wurden zum letzten bekannten Lebensdatum zensiert. In beiden Behandlungsarmen wurde die 1-Jahresüberlebensrate inklusive des 95% Konfidenzintervalls berechnet. Zudem wurde die Überlebenszeitkurve und das mediane Überleben mit 95% Konfidenzintervall mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die 1-Jahresüberlebensrate wurde in beiden Behandlungsarmen inklusive des 95% Konfidenzintervall berechnet. Zudem wurde die Überlebenszeitkurve mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Das Hazard Ratio konnte nicht berechnet werden, da kein Patient in der Siltuximab-Gruppe verstorben ist. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des Corticoidgebrauchs zu Beginn der Studie.

Tabelle 17: Ergebnisse für Gesamtüberleben (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC			Placebo+BSC		
		N	n (%)	95%-KI	N	n (%)	95%-KI
MCD2001	1-Jahresüberlebensrate	53	53 (100)	100,0; 100,0	26	24 (92)	71,5; 97,9

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
KI = Konfidenzintervall

Während der verblindeten Studienphase verstarb in der Siltuximab-Gruppe kein Patient und in der Placebo-Gruppe verstarben zwei Patienten. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 100% in der Siltuximab-Gruppe und 92% in der Placebo-Gruppe (Tabelle 17). Der numerische Vorteil liegt also auf Seiten einer Behandlung mit Siltuximab.

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 422 Tage. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 6) zeigt, dass die Überlebenskurven zu Beginn separieren und danach jedoch einige Zeit parallel verlaufen. Nach etwa 400 Tagen ist ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Siltuximab zu sehen. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht konstant über weitere 500 Tage bis zum Ende der Beobachtungszeit und beläuft sich auf etwa 20 Prozentpunkte im Anteil der Überlebenden. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht erreicht, doch deuten Prognosen, die anhand des Kurvenverlaufs getroffen werden können, darauf hin, dass durch Siltuximab eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden kann.

Abbildung 6 veranschaulicht die erfassten Daten zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ anhand der Kaplan-Meier-Kurve.

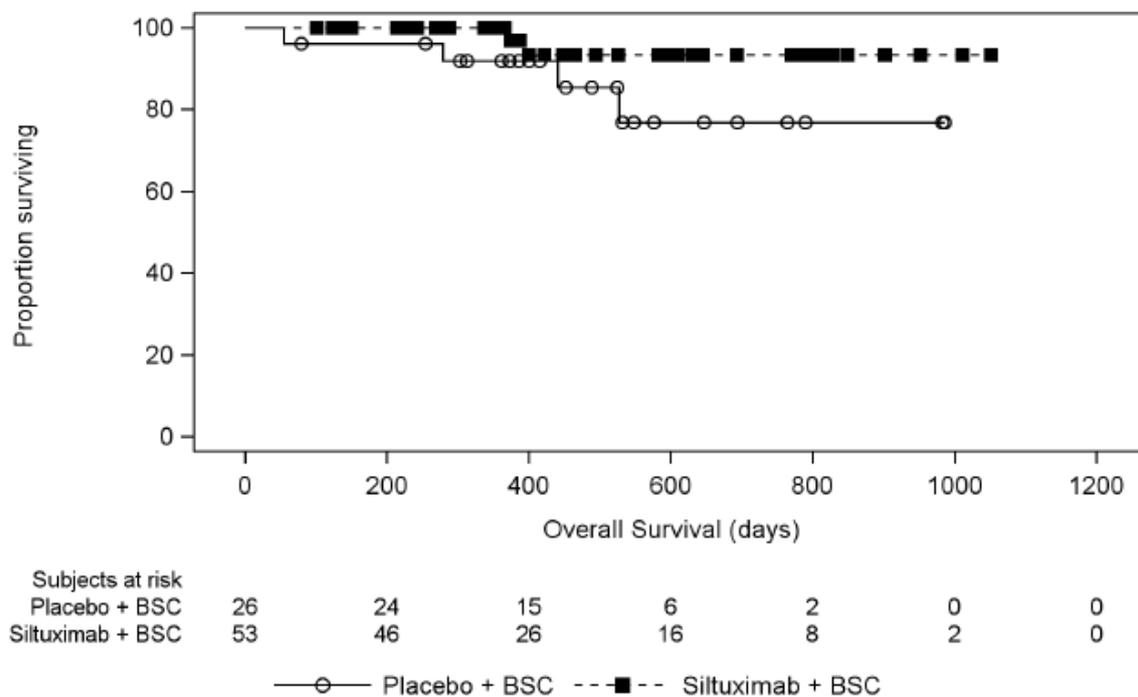


Abbildung 6: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD 2001

Die Analyse des Gesamtüberlebens umfasste neben der verblindeten Behandlungsphase auch die Zeit der Nachbeobachtungsphase. Dies war vor allem für Patienten relevant, die die

Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Insgesamt verstarben zwei Patienten (4 %) in der Siltuximab-Gruppe und vier in der Placebo-Gruppe (14 %).

Beide Patienten in der Siltuximab-Gruppe verstarben aufgrund einer Progression der Erkrankung, während sie bereits in der Nachbeobachtungsphase waren und die Behandlung abgebrochen hatten (248 und 391 Tage, nachdem die letzte Infusion appliziert wurde). Von den vier Patienten, die in der Placebo-Gruppe verstarben, erlitt einer eine Brochopneumonie und ein Herzversagen 14 Tage nach der letzten Infusion. Ein Patient verstarb aufgrund einer Progression der Erkrankung 33 Tage nach der Gabe der letzten Infusion. Ein weiterer Patient in der Placebo-Gruppe verstarb ebenfalls aufgrund einer Progression der Erkrankung, allerdings innerhalb der Nachbeobachtungsphase (114 Tage nach der letzten Infusion) ebenso wie ein Patient, der ein myelodysplastisches Syndrom (als nicht in Zusammenhang mit der Erkrankung eingestuft) entwickelte und 378 Tage nach der letzten Infusion verstarb. Alle vier Patienten, die in der Placebo-Gruppe verstarben, haben niemals eine Behandlung mit Siltuximab erhalten.

In der Placebo-Gruppe hatten drei der vier Patienten noch keine Therapie vor Studienbeginn erhalten. In der Siltuximab-Gruppe hatten beide verstorbenen Patienten bereits eine vorhergegangene Therapie erhalten.

4.3.1.3.2 Morbidität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.2.1 Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 18: Operationalisierung für Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>Das dauerhafte Abklingen der Symptome wurde mittels des MCD-Gesamtsymptomatikwertes beurteilt.</p> <p>Hierfür wurde der aktuelle Status aller Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD stehen mittels medizinischer Terminologie beschrieben und anhand der NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.0) bewertet. Der Gesamtwert aller Symptome (MCD-Gesamtsymptomatik genannt) errechnete sich dann aus der Summe der Schweregrade und der Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit MCD [allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD (Müdigkeit, Unwohlsein, Hyperhidrose, nächtliche Schweißbrüche, Fieber, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Tumorschmerzen, Atemnot und Juckreiz), Autoimmunphänomene, Wassereinlagerung, Neuropathie und Hauterkrankungen] auftraten. Die prozentuale Veränderung der MCD Anzeichen und die MCD-Gesamtsymptomatik bei jedem Behandlungszyklus in Relation zum Studienbeginn wurde berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein vollständiges, dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR) wurde definiert als eine 100%ige Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Studienbeginn, die mindestens 18 Wochen vor Eintreten eines Therapieversagens anhält. - Ein dauerhaftes partielles Abklingen der Symptome (PR) wurde definiert als ein $\geq 50\%$iger aber $< 100\%$iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwertes der Ausgangswerte, welcher für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten wurde bevor ein Versagen der Behandlung auftrat. - Eine stabile Symptomatik (SD) wurde definiert als eine $< 50\%$ige Reduktion bis hin zu einer $< 25\%$igen Steigerung des MCD -Gesamtsymptomatikwertes der Ausgangswerte bevor ein Versagen der Behandlung auftrat. - Eine Progression der Symptome (PD) wurde definiert als eine $\geq 25\%$igen Steigerung des MCD-Gesamtsymptomatikwertes der Ausgangswerte bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhaftes Abklingen und dauerhaftes vollständiges Abklingen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 20: Ergebnisse für Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC		Placebo+BSC		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]
		N	n (%)	N	n (%)	p-Wert ^o	p-Wert ^o	p-Wert ^o
MCD2001	CR+ PR		30 (56,6%)		5 (19,2)	5,48 [1,79; 16,73] 0,0030	2,94 [1,29; 6,70] 0,0100	0,37 [0,17; 0,5800] 0,0003
	CR		13 (24,5)		0 (0,0)	17,67 [1,01; 309,98] 0,0495	13,50 [0,83; 218,61] 0,0700	025 [0,12; 0,37] 0,0001
	PR		17 (32,1)		5 (19,2)	1,98 [0,64; 6,16] 0,2400	1,67 [0,69; 4,02] 0,2500	0,13 [-0,07; 0,33] 0,2000
	SD	53	21 (39,6)	26	20 (76,9)	0,20 [0,07; 0,57] 0,0030	0,52 [0,35; 0,76] 0,0009	-0,37 [-0,58, - 0,16] 0,0005
	PD		2 (3,80)		1 (3,80)	0,98 [0,08; 11,33] 0,9900	0,98 [0,09; 10,33] 0,9900	-0,00 [-0,09; 0,09] 0,9900
	Nicht evaluierbar		0 (0)		0 (0)	NA	NA	NA
	BSC = best supportive care *ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden NA: Nicht auswertbar KI = Konfidenzintervall °= eigene Berechnung							

Die Daten der Studie MCD2001 zeigen eindeutig, dass das dauerhafte Abklingen der Symptome (CR+PR) durch eine Behandlung mit Siltuximab signifikant verbessert werden konnte (Tabelle 20). Bei 13 (24,5%) Patienten, die mit Siltuximab behandelt wurden, konnte sogar ein vollständiges Abklingen der Symptome festgestellt werden. Das bedeutet, dass diese Patienten für einen Zeitraum von mindestens 18 Wochen keinerlei Belastung durch Symptome verspürten, obgleich sie zu Studienbeginn mindestens ein Symptom und in 77% (Tabelle 22) der Fälle sogar vier oder mehr Symptome gleichzeitig aufwiesen. Ein vollständiges Abklingen der Symptome konnte bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Bei 30 (56,6%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und lediglich 5 (19,2%) Patienten in der Placebo-Gruppe wurde ein vollständiges oder partielles Abklingen der Symptome erreicht.

Die Auswertung des vollständigen, dauerhaften Abklingens der Symptome zeigt ein Odds Ratio von 17,67 (95% KI [1,01; 309,98]). Das Ergebnis ist statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Siltuximab (p=0,0495). Das vollständige und partielle (CR+PR) dauerhafte Abklingen der Symptome zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC

($p=0,0030$). Das Odds Ratio von 5,48 (KI = [1,79; 16,73]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit den Endpunkt zu erreichen unter Siltuximab mehr als 5 mal so hoch ist wie unter Placebo.

Die MCD zeichnet sich durch Tumore aus, die über den ganzen Körper verteilt sein können. Sie betreffen nicht nur mehrere Lymphknoten zugleich, sondern auch andere lymphatische Gewebe und Organe wie die Leber oder die Milz. Die Patienten leiden jedoch nicht nur unter diesen vergrößerten Tumoren, sondern vor allem auch unter den mit der Erkrankung einhergehenden Symptomen, die das Immunsystem nach und nach schwächen und so zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können. Zu diesen Symptomen gehören Fieber, Nachtschweiß, Anorexie, Schwächegefühl, multifokale Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und generelles Unwohlsein. Auch können Lungenerkrankungen und Hautausschläge auftreten (El-Osta und Kurzrock, 2011, Roca, 2009, van Rhee et al., 2010, Muskardin et al., 2012, Waterston und Bower, 2004). Für den Patienten bedeutet das, dass sein Alltag massiv beeinflusst wird. Die MCD und ihre Symptome haben einen tiefgreifenden, negativen Einfluss auf die kognitiven, physischen, emotionalen und sozialen Kompetenzen des Patienten und seine Fähigkeit den Alltag alleine zu bewältigen (Vernon et al., 2009). Auch in der Studie MCD2001 war zu beobachten, dass ausnahmslos alle MCD Patienten von mindestens einem Symptom oder Anzeichen der Erkrankung betroffen waren. Tabelle 21 fasst diese Symptome zum Zeitpunkt des Studienbeginns zusammen. In beiden Behandlungsgruppen waren die sechs häufigsten MCD-Symptome und Anzeichen Müdigkeit (86 %), Unwohlsein (67 %), Nachtschweiß (52 %), periphere sensorische Neuropathie (38 %), Anorexie und Juckreiz (37 %).

Tabelle 21: Zusammenfassung der mit MCD in Zusammenhang stehenden Symptome und Anzeichen zu Studienbeginn

Endpunkt	Siltuximab+BSC		Placebo+BSC		Gesamtpopulation	
	N	%	N	%	N	%
Patienten in der ITT Population	53	100,00	26	100	79	100
Personen mit mindestens 1 Anzeichen und Symptom einer MCD	53	100,00	26	100	79	100
Müdigkeit	47	88,70	21	80,80	68	86,10
Unwohlsein	33	62,30	15	57,70	48	60,80
Nachtschweiß	25	47,20	16	61,50	41	51,90
Periphere sensorische Neuropathie	18	34,00	12	46,20	30	38,00
Anorexia	23	43,40	6	23,10	29	36,70
Pruritus	17	32,10	12	46,20	29	36,70
Dyspnoe	17	32,10	11	42,30	28	35,40
Geschwollene Glieder	11	20,80	13	50,00	24	30,40
Hyperhidrose	15	28,30	9	34,60	24	30,40
Gewichtsverlust	16	30,20	8	30,80	24	30,40

Endpunkt	Siltuximab+BSC		Placebo+BSC		Gesamtpopulation	
	n	%,95%KI	n	%,95%KI	n	%,95%KI
Tumorschmerzen	12	22,60	7	26,90	19	24,10
Andere CSS	12	22,60	6	23,10	18	22,80
Fieber	9	17,00	4	15,40	13	16,50
Haut Hyperpigmentierung	7	13,20	5	19,20	12	15,20
Periphere motorische Neuropathie	6	11,30	4	15,40	10	12,70
Gesichtsödeme	5	9,40	4	15,40	9	11,40
Periorbitale Ödeme	6	11,30	3	11,50	9	11,40
Maculopapulärer Hautausschlag	5	9,40	4	15,40	9	11,40
Pleuraerguss	5	9,40	3	11,50	8	10,10
Hautausschlag/Akne	3	5,70	5	19,20	8	10,10
Hautverhärtung	2	3,80	4	15,40	6	7,60
Autoimmunerkrankung	4	7,50	1	3,80	5	6,30
Nackenödem	3	5,70	2	7,70	5	6,30
Aszites	2	3,80	2	7,70	4	5,10
Generalisierte Ödeme	1	1,90	3	11,50	4	5,10
Stammödeme	1	1,90	2	7,70	3	3,80
Andere Hautirritationen	3	5,70	0	0,00	3	3,80
Lokalisierte Ödeme	0	0,00	2	7,70	2	2,50
Andere Störungen des Nervensystems	1	1,90	1	3,80	2	2,50
Papulopostulärer Hautausschlag	1	1,90	1	3,80	2	2,50
Perikarderguss	0	0,00	2	7,70	2	2,50
Störung des Immunsystems	0	0,00	1	3,80	1	1,30
Genitalödem	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Kapillarlecksyndrom	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Purpura	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Auch konnte festgestellt werden, dass 41 (77%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 21 (81%) Patienten in der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn an mehr als vier Symptomen litten. (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Anzahl der mit MCD in Zusammenhang stehenden Symptome und Anzeichen zu Studienbeginn

Endpunkt	Siltuximab+BSC		Placebo+BSC		Kombiniert Insgesamt	
	N	n (%)	N	n (%)	N	(n %)
Patienten in der ITT Population	53	100,0	26	100,0	79	100,0
Personen mit mindestens 1 Anzeichen und Symptom einer MCD	53	100,0	26	100,0	79	100,0
Anzahl der Symptome:						
1	1	1,9	1	3,8	2	2,5
2	5	9,4	1	3,8	6	7,6
3	6	11,3	3	11,5	9	11,4
4	13	24,5	0	0,0	13	16,5
5	6	11,3	2	7,7	8	10,1
6-10	16	30,2	15	57,7	31	39,2
> 10	6	11,3	4	15,4	10	12,7

Abbildung 7 untermauert diese Feststellung noch weiter. Es wird dargestellt, dass über 45% der in Zusammenhang mit MCD auftretenden Anzeichen und Symptome in der Studie MCD2001 einen NCI-CTCAE Schweregrad von 2 oder 3 hatten. Bedenkt man nun, dass die meisten Patienten an mehr als 4 Symptomen leiden, unterstreicht es den hohen Leidensdruck.

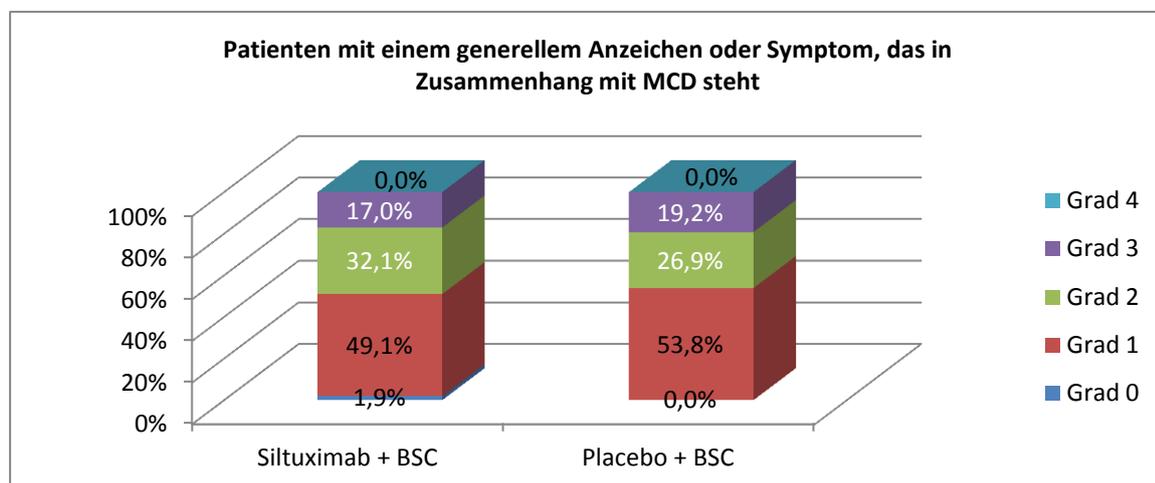


Abbildung 7: Zusammenfassung der gemeinsam mit MCD auftretenden Anzeichen und Symptome erfasst nach ihrem NCI-CTCAE Schweregrad zu Studienbeginn (MCD2001)

Das dauerhafte Abklingen der Symptome wurde mittels des MCD-Gesamtsymptomatikwertes erfasst. Hierfür wurde der aktuelle Status von 34 Anzeichen und Symptomen, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD stehen mittels medizinischer Terminologie

beschrieben, anhand der NCI-CTCAE Kriterien bewertet sowie in folgende Kategorien unterteilt.

1. Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten:
 - Müdigkeit
 - Hyperhidrose
 - Nachtschweiß
 - Fieber
 - Gewichtsverlust
 - Anorexie
 - Tumorschmerz
 - Dyspnoe
 - Pruritus
 - Unwohlsein
2. Autoimmunphänomene
 - Störung des Autoimmunsystems
 - Störung des Immunsystem
3. Flüssigkeitsretention
 - Geschwollene Glieder
 - Gesichtsoedem
 - Periorbitale Ödeme
 - Generalisierte Ödeme
 - Lokalisierte Ödeme
 - Stammödem
 - Nackenödem
 - Pleuraerguss
 - Perikarderguss
 - Genitalödem
 - Kapillarlecksyndrom
 - Aszites
4. Neuropathische Symptome
 - Periphere sensorische Neuropathie
 - Periphere motorische Neuropathie
 - Andere Störungen des Nervensystems
5. Erkrankungen der Haut
 - Haut Hyperpigmentierung
 - Maculopapulärer Hautausschlag
 - Andere Hautirritationen
 - Papulopostulärer Hautausschlag
 - Hautausschlag/ Akne
 - Hautverhärtung
 - Purpura

Abbildung 8 und Tabelle 23 mit den der Abbildung zugrundeliegenden Daten veranschaulichen die Effektivität von Siltuximab in Hinblick auf das Abklingen der Symptome bei den ansprechenden Patienten (CR+PR).

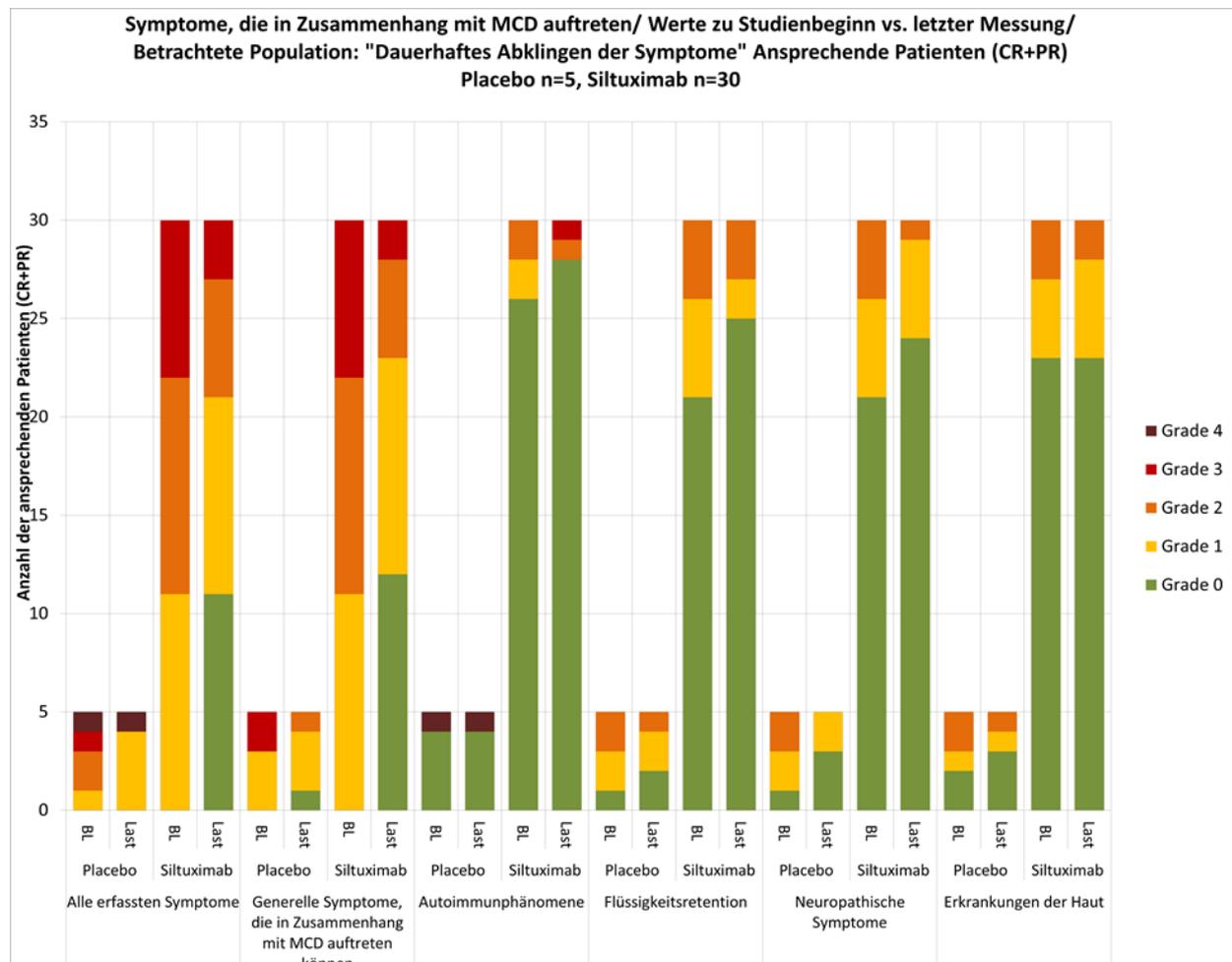


Abbildung 8: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die Anzahl der ansprechenden Patienten von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

Die Häufigkeit an Symptomen des NCI-CTCAE Grades 0 konnte, über alle erfassten Symptome hinweg, von 0% bei Studienbeginn auf 37% zum Zeitpunkt der letzten Messung gesteigert werden. Auch die Symptome der NCI-CTCAE Grade 1,2 und 3 konnten gesenkt werden (Tabelle 23).

Tabelle 23: Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome von Studienbeginn bis zur letzten Messung bei der ansprechenden Patientenpopulation („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

		Baseline		Letzte Messung		Baseline		Letzte Messung	
		Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab
Alle erfassten Symptome	Grade 0	0	0	0	11	0%	0%	0%	37%
	Grade 1	1	11	4	10	20%	37%	80%	33%
	Grade 2	2	11	0	6	40%	37%	0%	20%
	Grade 3	1	8	0	3	20%	27%	0%	10%
	Grade 4	1	0	1	0	20%	0%	20%	0%
	Gesamt	5	30	5	30	100%	100%	100%	100%
Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können	Grade 0	0	0	1	12	0%	0%	20%	40%
	Grade 1	3	11	3	11	60%	37%	60%	37%
	Grade 2	0	11	1	5	0%	37%	20%	17%
	Grade 3	2	8	0	2	40%	27%	0%	7%
	Grade 4	0	0	0	0	0%	0%	0%	0%
	Gesamt	5	30	5	30	100%	100%	100%	100%
Autoimmunphänomene	Grade 0	4	26	4	28	80%	87%	80%	93%
	Grade 1	0	2	0	0	0%	7%	0%	0%
	Grade 2	0	2	0	1	0%	7%	0%	3%
	Grade 3	0	0	0	1	0%	0%	0%	3%
	Grade 4	1	0	1	0	20%	0%	20%	0%
	Gesamt	5	30	5	30	100%	100%	100%	100%
Flüssigkeitsretention	Grade 0	1	21	2	25	20%	70%	40%	83%
	Grade 1	2	5	2	2	40%	17%	40%	7%
	Grade 2	2	4	1	3	40%	13%	20%	10%
	Grade 3	0	0	0	0	0%	0%	0%	0%
	Grade 4	0	0	0	0	0%	0%	0%	0%
	Gesamt	5	30	5	30	100%	100%	100%	100%
Neuropathische Symptome	Grade 0	1	21	3	24	20%	70%	60%	80%
	Grade 1	2	5	2	5	40%	17%	40%	17%
	Grade 2	2	4	0	1	40%	13%	0%	3%
	Grade 3	0	0	0	0	0%	0%	0%	0%
	Grade 4	0	0	0	0	0%	0%	0%	0%
	Gesamt	5	30	5	30	100%	100%	100%	100%
Erkrankungen der Haut	Grade 0	2	23	3	23	40%	77%	60%	77%
	Grade 1	1	4	1	5	20%	13%	20%	17%
	Grade 2	2	3	1	2	40%	10%	20%	7%
	Grade 3	0	0	0	0	0%	0%	0%	0%
	Grade 4	0	0	0	0	0%	0%	0%	0%
	Gesamt	5	30	5	30	100%	100%	100%	100%

Die Symptome wurden mittels der NCI-CTCAE Richtlinie zur Schweregradeinteilung bewertet. Je höher der Schweregrad, desto stärker sind die Symptome, wobei der Patient bei Grad 0 keine Symptome verspürt. Der Vorteil einer Behandlung mit Siltuximab wird nicht nur in der Anzahl der ansprechenden Patienten deutlich (30 vs. 5), sondern auch wenn man sich die Verbesserung der Symptome betrachtet, die in allen fünf erfassten Kategorien zu erkennen ist.

Durch Siltuximab wird eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.2 Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 24: Operationalisierung für Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Die Dauer des Abklingens der Symptome wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Abklingen (CR oder PR) bzw. vom ersten dokumentierten vollständigen Abklingen (CR) bis hin zu einer Progression der Symptome bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassen

Tabelle 26: Ergebnisse für Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC			Placebo+BSC			Mittelwertdifferenz [95%-KI]
		N ^a	Mean	SD	N ^a	Mean	SD	p-Wert ^o
MCD 2001	Dauer des dauerhaften symptomatischen Abklingens in Tagen (CR+PR)	30	437,5	184,6	5	298,4	103,2	139,10 [27,10; 251,10] 0,0100
	Dauer des dauerhaften vollständigen symptomatischen Abklingens in Tagen (CR)	13	417,5	168,1	0	NA	NA	NA

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
NA= nicht auswertbar
KI = Konfidenzintervall
^o= eigene Berechnung
^a = Anzahl an Patienten, die angesprochen haben

Die mittlere Dauer des dauerhaften und vollständigen symptomatischen Abklingens (CR) betrug in der Siltuximab-Gruppe 417,5 Tage (SD = 168,1). In der Placebo-Gruppe hat kein Patient diesen Endpunkt erreicht. Es ergibt sich somit ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab (Tabelle 26). Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 11 der 13 ansprechenden Patienten zensiert, da das Ansprechen noch anhielt.

Die mittlere Dauer des dauerhaften symptomatischen Abklingens (CR+PR) betrug in der Siltuximab-Gruppe 437,5 Tage (SD = 184,6) und in der Placebo-Gruppe 298,4 Tage (SD = 103,2) (Tabelle 26). Die Mittelwertdifferenz beträgt 139,1 Tage (95% KI = [27,10; 251,10]). Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (p=0,0100) zugunsten der Behandlung mit Siltuximab. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 25 der 30 (83,3%) ansprechenden Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 3 der 5 (60%) Patienten in der Placebo-Gruppe zensiert, da das Ansprechen noch anhielt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 27: Operationalisierung für Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Die Zeit bis zum Abklingens der Symptome wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis hin zum ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Abklingen (CR oder PR) bzw. bis hin zum ersten dokumentierten vollständigen Abklingen (CR).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 29: Ergebnisse für Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC			Placebo+BSC			HR [95%-KI] p-Wert ^o
		N ^a	Median	25,75% Intervall	N ^a	Median	25,75% Intervall	
MCD 2001	Zeit bis zum dauerhaften symptomatischen Abklingen in Tagen CR+PR	30	33	22; 108	5	22	22; 22	0,72 [0,03;1,89] 0,5031
	Zeit bis zum vollständigen, dauerhaften symptomatischen Abklingen in Tagen CR	13	105	66; 107	0	NA	NA	NA

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
NA= nicht auswertbar
KI = Konfidenzintervall
^o= eigene Berechnung
a = Anzahl an Patienten, die angesprochen haben

Die mediane Zeit bis zum vollständigen symptomatischen Abklingen (CR) betrug 105 Tage in der Siltuximab-Gruppe. In der Placebo-Gruppe klangen bei keinem Patienten die Symptome vollständig ab (Tabelle 29). Somit ließen sich weder der Median, noch das 25,75%-Intervall oder das Hazard Ratio berechnen. Der numerische Vorteil liegt jedoch bei der Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC.

Die mediane Zeit bis zum dauerhaften symptomatischen Abklingen (CR+PR) betrug 33 Tage in der Siltuximab-Gruppe und 22 Tage in der Placebo-Gruppe. Es ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,72 (95% KI [0,03;1,89]). Das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Abbildung 9 veranschaulicht die erfassten Daten zum Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome“ mittels einer Kaplan-Meier-Kurve.

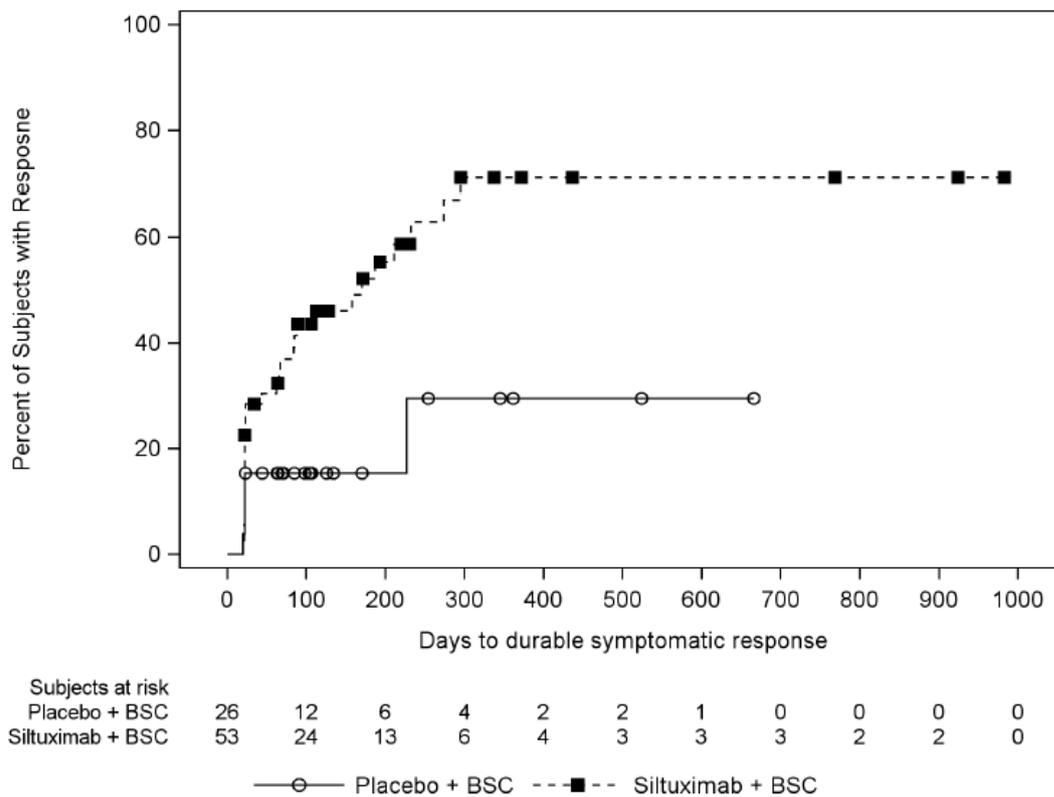


Abbildung 9: „Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.4 Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 30: Operationalisierung von Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>Bei dem Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Er setzt sich zusammen aus den beiden Endpunkten „Dauerhaftes Abklingen der Symptome“ und „Ansprechen des Tumors“. Die Patienten mussten um ihn zu erreichen sowohl einen mindestens 50%igen Rückgang der Tumormasse aufweisen, als auch ein Abklingen oder zumindest eine Stabilisation der Symptome zeigen. Dauerhaft wurde definiert als ein mindestens 18 wöchiges Anhalten dieses Zustands.</p> <p>Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde anhand der modifizierten Cheson Kriterien beurteilt*. Es basierte auf der Bewertung der Index Läsionen (messbar) und der nicht-Index Läsionen (nicht messbar). Eine messbare Läsion musste bidimensional erfassbar sein. Die längste Achse wurde definiert als der größte diagonale Durchmesser (Greatest transverse diameter: GTD). Die kürzeste Achse wurde definiert als die längste messbare Senkrechte des GTD. Alle nodalen oder extranodalen messbaren Läsionen mussten folgende Werte aufweisen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 16 mm im GTD unabhängig von der Messung der kurzen Achse. 2. ≥ 11 mm in der kürzesten Achse, unabhängig von der GTD Messung. <p>Das Ansprechen der Symptome wurde anhand der prozentualen Veränderung der MCD-Anzeichen und der MCD-Gesamtsymptomatik bei jedem Behandlungszyklus in Relation zum Studienbeginn berechnet. Der aktuellen Status aller Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen wurden mittels medizinischer Terminologie beschrieben und anhand der NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.0) durch den Studienarzt eingeordnet. Der Gesamtwert aller Symptome (MCD-Gesamtsymptomatik genannt) errechnete sich dann aus der Summe der Schweregrade und der Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftraten [allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD (Müdigkeit, Unwohlsein, Hyperhidrose, nächtliche Schweißbrüche, Fieber, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Tumorschmerzen, Atemnot und Juckreiz), Autoimmunphänomene, Wassereinlagerung, Neuropathie und Hauterkrankungen].</p> <p>Ein dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen ist definiert als ein dauerhaftes, vollständiges oder partielles Ansprechen (CR+PR):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein vollständiges Ansprechen (CR = complete response) war definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung (z.B. Pleuraerguss) sowie dem Rückgang aller Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen und zu Beginn der Studie vorhanden waren. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben. - Ein partielles Ansprechen (PR = partial response) war definiert als der mindestens 50%ige Rückgang der gesamten Tumormasse. Die Tumormasse war definiert als Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmesser einer jeden Läsion (SPD= sum of the products of the diameters). Neben der Verbesserung im Ansprechen auf den Tumor mussten alle anderen Symptome sich ebenfalls verbessern oder zumindest stabil bleiben. Ein Versagen der Behandlung durfte nicht auftreten. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben. <p>*Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.; The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ wird somit als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 32: Ergebnisse für „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC		Placebo+BSC		OR	RR	RD
		N	n (%)	N	n (%)	[95%-KI] p-Wert ^o	[95%-KI] p-Wert ^o	[95%-KI] p-Wert ^o
MCD 2001	CR & PR		18 (33,9)		0 (0)	27,62 [1,59; 479,26] 0,0200	18,50 [1,16; 295,46] 0,0400	0,34 [0,20; 0,48] < 0,00001
	CR		1 (1,9)		0 (0)	1,51 [0,06; 38,45] 0,8000	1,50 [0,06; 35,61] 0,8000	0,02 [-0,05; 0,09] 0,5800
	PR		17 (32,1)		0 (0)	25,41 [1,46; 441,63] 0,0300	17,50 [1,09; 280,09] 0,0400	0,32 [0,19; 0,46] < 0,00001
	SD ≥ 18 Wochen	53	19 (35,8)	26	9 (34,6)	1,06 [0,39; 2,82] 0,9100	1,04 [0,55; 1,96] 0,9100	0,0100 [-0,21; 0,24] 0,9100
	SD < 18 Wochen		12 (22,6)		13 (50)	0,29 [0,11; 0,80] 0,0200	0,45 [0,24; 0,85] 0,0100	-0,2700 [-0,50; -0,05] 0,0200
	PD		4 (7,5)		4 (15,4)	0,45 [0,10; 1,96] 0,2900	0,49 [0,13; 1,81] 0,2800	-0,08 [-0,23; 0,08] 0,3200
	NE		0 (0)		0 (0)	NA	NA	0,00 [-0,06; 0,06] 1,0000

BSC = best supportive care
NA = nicht auswertbar
NE = nicht evaluierbar
KI = Konfidenzintervall
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
^o= eigene Berechnung
N= Anzahl der Patienten; n= Anzahl der beobachteten Patienten

In der Auswertung des vollständigen und partiellen (CR+PR) dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,0200$) (Tabelle 32). Das Odds Ratio von 27,62 (95% KI [1,59; 479,26]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit den primären Endpunkt zu erreichen unter Siltuximab fast 28-mal so hoch ist wie unter Placebo.

Ein Patient der Siltuximab-Gruppe zeigte zum Zeitpunkt der Auswertung sogar ein vollständiges Ansprechen. Das bedeutet, dass er für eine Dauer von mindestens 18 Wochen symptomfrei und frei von allen messbaren Tumoren war. Dieses Ergebnis ist im Gegensatz zum partiellen Ansprechen (Siltuximab: 17 Patienten vs. Placebo: 0 Patienten; OR [95%-KI]: 25,41 [1,46; 441,63]; $p=0,0300$) jedoch nicht statistisch signifikant.

Der Endpunkt des stabilen Krankheitszustandes, der für weniger als 18 Wochen aufrechterhalten wurde, fällt mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,0200$ ebenfalls zugunsten der Behandlung mit Siltuximab aus.

Die Endpunkte „Progression der Erkrankung (PD)“ und „stabiler Krankheitszustand für mindestens 18 Wochen (SD)“ zeigen einen numerischen Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab.

Das Abklingen der Symptome beruht ausschließlich auf patientenrelevanten Symptomen. Um zu veranschaulichen, welche Gruppen an Symptomen unter der Behandlung mit Siltuximab besonders stark zurückgegangen sind, wurden 34 Symptome, die typischerweise in Zusammenhang mit MCD auftreten, in folgende Kategorien unterteilt:

1. Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten
2. Autoimmunphänomene
3. Flüssigkeitsretention
4. Neuropathische Symptome
5. Erkrankungen der Haut

Abbildung 10 und Tabelle 33 mit den der Abbildung zugrundeliegenden Daten veranschaulichen, dass sich bei den ansprechenden Patienten (CR + PR) die Symptome in jeder Kategorie deutlich verbessert haben. Dies wird besonders an den beiden ersten Säulen ersichtlich, die alle erfassten Symptome darstellen. Gab es zu Beginn der Studie noch kein Symptom des Grades 0 konnte dieser Wert auf 39% zu Studienende gesteigert werden. Auch die Symptome des Grades 2 und 3 haben im Vergleich zu Studienbeginn deutlich abgenommen.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Kategorie „Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten“. Hier ist das Abklingen der Symptome verglichen mit den anderen Kategorien am deutlichsten zu erkennen. Der Anteil an Grad 0 Symptomen konnte von 0% auf 39% gesteigert werden. Symptome des Grades 2 haben um 16% abgenommen, Symptome des Grades drei um 17%. Es zeigt sich hier ein erheblicher Nutzen für den unter der Behandlung mit Siltuximab ansprechenden Patienten.

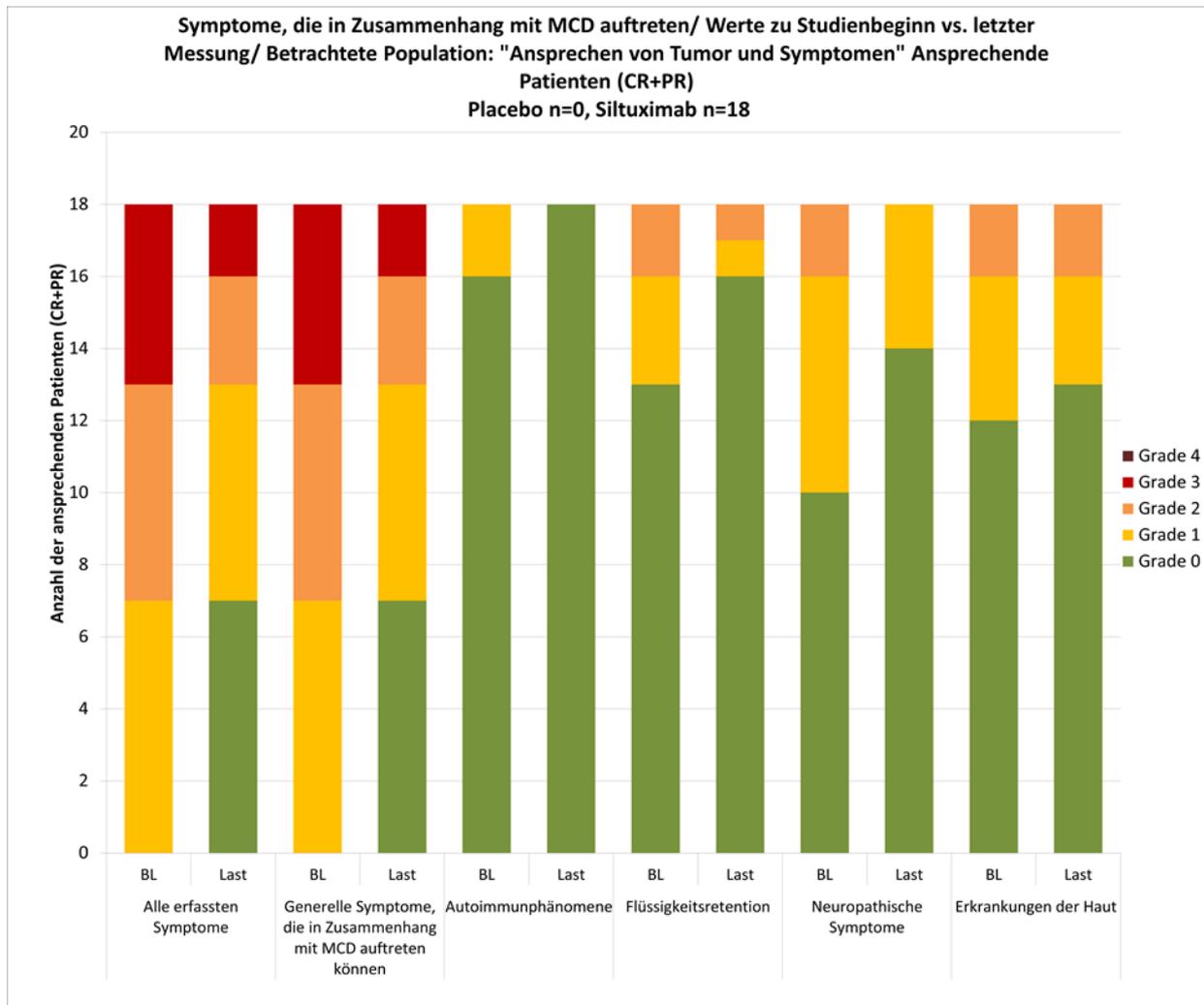


Abbildung 10: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die Anzahl der ansprechenden Patienten von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)

Tabelle 33: Häufigkeiten der aufgetretenen Symptome von Studienbeginn bis zur letzten Messung bei der ansprechenden Patientenpopulation („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)

		Baseline		Letzte Messung		Baseline		Letzte Messung	
		Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab	Placebo	Siltuximab
Alle erfassten Symptome	Grade 0	0	0	0	7		0%		39%
	Grade 1	0	7	0	6		39%		33%
	Grade 2	0	6	0	3		33%		17%
	Grade 3	0	5	0	2		28%		11%
	Grade 4	0	0	0	0		0%		0%
	Gesamt	0	18	0	18		100%		100%
Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können	Grade 0	0	0	0	7		0%		39%
	Grade 1	0	7	0	6		39%		33%
	Grade 2	0	6	0	3		33%		17%
	Grade 3	0	5	0	2		28%		11%
	Grade 4	0	0	0	0		0%		0%
	Gesamt	0	18	0	18		100%		100%
Autoimmunphänomene	Grade 0	0	16	0	18		89%		100%
	Grade 1	0	2	0	0		11%		0%
	Grade 2	0	0	0	0		0%		0%
	Grade 3	0	0	0	0		0%		0%
	Grade 4	0	0	0	0		0%		0%
	Gesamt	0	18	0	18		100%		100%
Flüssigkeitsretention	Grade 0	0	13	0	16		72%		89%
	Grade 1	0	3	0	1		17%		6%
	Grade 2	0	2	0	1		11%		6%
	Grade 3	0	0	0	0		0%		0%
	Grade 4	0	0	0	0		0%		0%
	Gesamt	0	18	0	18		100%		100%
Neuropathische Symptome	Grade 0	0	10	0	14		56%		78%
	Grade 1	0	6	0	4		33%		22%
	Grade 2	0	2	0	0		11%		0%
	Grade 3	0	0	0	0		0%		0%
	Grade 4	0	0	0	0		0%		0%
	Gesamt	0	18	0	18		100%		100%
Erkrankungen der Haut	Grade 0	0	12	0	13		67%		72%
	Grade 1	0	4	0	3		22%		17%
	Grade 2	0	2	0	2		11%		11%
	Grade 3	0	0	0	0		0%		0%
	Grade 4	0	0	0	0		0%		0%
	Gesamt	0	18	0	18		100%		100%

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2.5 Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) –RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 34: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Die Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR oder PR) bis hin zu einem Versagen der Behandlung. Wann immer es möglich war sollte das durch das Erscheinen von neu auftretenden Läsionen herbeigeführte Behandlungsversagen mittels einer histologischen Untersuchung bestätigt werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ wird somit als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 36: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC			Placebo+BSC			Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert ^o
		N ^a	Mean	SD	N ^a	Mean	SD	
MCD 2001	Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) in Tagen	20	366,2	162,6	0	NA	NA	NA

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
NA= nicht auswertbar
KI = Konfidenzintervall
^o= eigene Berechnung
a = Anzahl an Patienten, die angesprochen haben

In der Siltuximab-Gruppe betrug die mittlere Dauer des Ansprechens 366 Tage. Die Standardabweichung lag bei 163 Tagen (Tabelle 36). Da in der Placebo-Gruppe kein Patient den primären Endpunkt erreicht hat konnte hier weder ein Mittelwert, noch eine Standardabweichung angegeben werden. Auch die Mittelwertdifferenz konnte aufgrund dessen nicht berechnet werden. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 19 der 20 (95%) ansprechenden Patienten zensiert, da das Ansprechen noch anhielt. Dies unterstreicht den enormen, erzielbaren Behandlungserfolg durch Siltuximab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.6 Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 37: Operationalisierung von Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ wird somit als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 39: Ergebnisse für Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC			Placebo+BSC			HR [95%- KI]
		N ^a	Median	Quartil 1, Quartil 3	N ^a	Median	Quartil 1, Quartil 3	p- Wert ^o
MCD 2001	Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) in Tagen	20	155	66; 280	0	NA	NA	NA

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
NA = nicht auswertbar
KI = Konfidenzintervall
^o = eigene Berechnung
a = Anzahl an Patienten, die angesprochen haben

In der Siltuximab-Gruppe betrug die mediane Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) 155 Tage (Tabelle 39). Das erste Quartil lag bei 66 Tagen, was bedeutet, dass ¼ aller Werte darunter lagen. Das dritte Quartil lag bei 280 Tagen. Hier lagen ¾ aller Werte darunter. Da in der Placebo-Gruppe kein Patient den primären Endpunkt erreicht hat konnte hier weder ein Median noch ein Quartil angegeben werden. Auch das Hazard Ratio konnte aufgrund dessen nicht berechnet werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.7 Ansprechen des Tumors (CR+PR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 40: Operationalisierung von Ansprechen des Tumors (CR+PR)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde anhand der modifizierten Cheson Kriterien beurteilt*. Es basiert auf der Bewertung der Index Läsionen (messbar) und der nicht-Index Läsionen (nicht messbar). Eine messbare Läsion musste bidimensional erfassbar sein. Die längste Achse wurde definiert als der größte diagonale Durchmesser (Greatest transverse diameter: GTD). Die kürzeste Achse wurde definiert als die längste messbare Senkrechte des GTD. Alle nodalen oder extranodalen messbaren Läsionen mussten folgende Werte aufweisen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 16 mm im GTD unabhängig von der Messung der kurzen Achse 2. ≥ 11 mm in der kürzesten Achse, unabhängig von der GTD Messung <p>Alle anderen Läsionen, die diese Kriterien nicht erfüllen, wurden, inklusive derer, die nicht in akurater Art und Weise vermessen werden konnten (z.B. Leber und Milz), als nicht-messbar eingestuft. Weitere Läsionen, die mit bildgebenden Verfahren nicht messbar waren, inklusive kutaner Läsionen und Lymphknoten, die nicht die Messwerte erfüllten, wurden ebenso als nicht messbar eingestuft.</p> <p>Ein dauerhaftes Ansprechen des Tumors ist definiert als ein dauerhaftes, vollständiges oder partielles Ansprechen (CR+PR):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein vollständiges Ansprechen (CR) wurde definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung (z.B. eines Pleuraergusses) - Ein partielles Ansprechen (PR) wurde definiert als der mindestens $\geq 50\%$ige Rückgang der Tumormasse. Die Tumormasse wurde definiert als die Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmesser einer jeden Läsion (SPD= sum of the products of the diameters). Neben der Verbesserung im Ansprechen auf den Tumor mussten alle anderen evaluierbaren Erkrankungsparameter sich ebenfalls verbessern oder zumindest stabil bleiben. - Ein stabiler Zustand des Tumors (SD) lag vor, wenn ein vollständiger oder partieller Rückgang des Tumors nicht erreicht wurde, es aber auch kein Anzeichen einer Progression gab. - Eine Progression des Tumors (PD) wurde definiert als ein mindestens $\geq 50\%$iger Anstieg der Tumormasse (die Tumormasse wurde definiert als Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmesser einer jeden Läsion [SPD= sum of the products of the diameters] verglichen mit dem Nadir Wert oder mindestens eine neue, bestätigte Läsion die in ihrer längsten Dimension mehr als 1,5 cm aufwies. Bösartige Veränderungen in einer zuvor definierten Tumormasse wurden ebenfalls als Progression gewertet. <p>*Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.; The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen des Tumors (CR+PR) (Tumor Response Rate)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ wird somit als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 42: Ergebnisse für Ansprechen des Tumors (CR+PR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BS C		Placebo+BS C		OR [95%-KI] p-Wert ^o	RR [95%-KI] p-Wert ^o	RD [95%- KI] p-Wert ^o
		N	n (%)	N	n (%)			
MCD 2001	CR+PR		20 (37,7)		1 (3,8)	15,15 [1,90; 120,62] 0,0100	9,81 [1,39; 69,15] 0,0200	0,34 [0,19; 0,49] <0,00001
	CR		2 (3,8)		0 (0)	2,57 [0,12; 55,55] 0,5500	2,50 [0,12; 50,26] 0,5500	0,04 [-0,04; 0,11] 0,3300
	PR	53	18 (34,0)	26	1 (3,8)	12,86 [1,61; 102,71] 0,0200	8,83 [1,25; 62,58] 0,0300	0,30 [0,15; 0,45] < 0,0001
	SD		31 (58,5)		21 (80,8)	0,34 [0,11; 1,03] 0,0600	0,72 [0,54; 0,97] 0,0300	-0,22 [-0,42; -0,02] 0,0300
	PD		2 (3,8)		3 (11,5)	0,30 [0,05; 1,92] 0,2000	0,33 [0,06; 1,84] 0,2000	-0,08 [-0,21; 0,06] 0,2500
	NE		0 (0)		1 (3,8)	0,16 [0,0100; 4,04] 0,2700	0,17 [0,0100; 3,96] 0,2700	-0,04 [-0,13; 0,05] 0,4000

BSC = best supportive care
KI = Konfidenzintervall
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
^o= eigene Berechnung
N= Anzahl der Patienten; n= Anzahl der beobachteten Patienten

Den Endpunkt „Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ erreichten 20 Patienten in der Siltuximab-Gruppe und lediglich 1 Patient in der Placebo-Gruppe. Dementsprechend lag die Ansprechrate unter der Behandlung mit Siltuximab bei 37,7% und belief sich unter Placebo nur auf 3,8% (Tabelle 42).

In der Analyse des Endpunkts „Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ kann ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung von Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,0100$) gezeigt werden. Das Odds Ratio von 15,15 (95% KI [1,90; 120,62]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen des Tumors (CR+PR) zu erreichen unter einer Siltuximabtherapie mehr als 15mal so hoch ist wie unter Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.8 Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 43: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Die Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR) bis hin zur Progression des Tumors. Wann immer es möglich war sollte die durch das Erscheinen von neu auftretenden Läsionen herbeigeführte Tumorprogression mittels einer histologischen Untersuchung bestätigt werden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 45: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC			Placebo+BSC			Mittelwertdifferenz [95%-KI]
		N ^a	Mean	SD	N ^a	Mean	SD	p-Wert ^o
MCD 2001	Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) in Tagen	20	353,9	177,3	1	70	NA	NA

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
NA= nicht auswertbar
KI = Konfidenzintervall
^o= eigene Berechnung
a = Anzahl an Patienten, die angesprochen haben

Die mittlere Dauer des Ansprechens lag in der Siltuximab-Gruppe bei 353,9 Tagen (SD = 177) und in der Placebo-Gruppe bei 70 Tagen (Tabelle 45). Da in der Placebo-Gruppe lediglich 1 Patient den Endpunkt erreicht hat kann keine SD und somit auch keine Mittelwertdifferenz angegeben werden. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten aller 20 ansprechenden Patienten (100%) zensiert, da das Ansprechen noch anhielt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.9 Zeit bis zum Ansprechen des Tumors – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 46: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Die Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz des Ansprechens.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Niedrig	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch

nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 48: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC			Placebo+BSC			HR [95%-KI]
		N ^a	Median	Quartil 1, Quartil 3	N ^a	Median	Quartil 1, Quartil 3	p-Wert [°]
MCD 2001	Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) in Tagen	20	155	67; 276	1	65	NA	0,16 [0,01;1,56] 0,1158

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
NA= nicht auswertbar
KI= Konfidenzintervall
°= eigene Berechnung
a = Anzahl an Patienten, die angesprochen haben

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) lag in der Siltuximab-Gruppe bei 155 Tagen und in der Placebo-Gruppe bei 65 Tagen (Tabelle 48). Es ergibt sich somit ein numerischer Nachteil für die Behandlung mit Siltuximab, da die mediane Zeit bis zum Ansprechen länger war. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1158$) und könnte zufällig entstanden sein, da in der Placebo-Gruppe lediglich die Daten eines einzigen Patienten in die Berechnung eingeflossen sind. Das erste Quartil lag in der Siltuximab-Gruppe bei 67 Tagen, $\frac{1}{4}$ aller Werte lagen also noch darunter. Das dritte Quartil lag bei 276 Tagen. Hier lagen $\frac{3}{4}$ aller Werte darunter. Da nur 1 Patient in der Placebo-Gruppe angesprochen hat wurde keine Berechnung der Quartile vorgenommen. Das Hazard Ratio liegt bei 0,16 (95% KI [0,01; 1,56]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.10 Versagen der Behandlung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 49: Operationalisierung von Versagen der Behandlung

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>Das Versagen der Behandlung trat ein, wenn einer der folgenden 5 Punkte erfüllt wurde:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ein anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 die trotz der BSC Behandlung für mindestens 3 Wochen anhielten. 2. Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3 oder höher trotz der BSC Behandlung. 3. Eine nachhaltige Verschlechterung (für mindestens 3 Wochen) des Leistungsstatus (Anstieg des Ausgangswertes des ECOG Leistungsstatus um mehr als einen Punkt) trotz der BSC Behandlung. 4. Radiologische Progression gemessen anhand der modifizierten Cheson Kriterien*. 5. Start irgendeiner weiteren Therapie, zur Behandlung der MCD, z.B. mit laut CSR unerlaubter Substanzgruppen. <p>*Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.; The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Versagen der Behandlung

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Versagen der Behandlung“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Versagen der Behandlung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 51: Ergebnisse für Versagen der Behandlung (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Auswertungs-kollektiv	End-punkt	Siltuximab + BSC		Placebo+B SC		OR [95%-KI] p-Wert ^o	RR [95%-KI] p-Wert ^o	RD [95%-KI] p-Wert ^o
			N	n (%)	N	n (%)			
MCD 2001	ITT*	Versagen der Behandlung	53	20 (37,7)	26	16 (61,5)	0,38 [0,1400; 0,9950] 0,0488	0,61 [0,39; 0,97] 0,0400	-0,24 [-0,47; -0,0100] 0,0400

BSC = best supportive care
*ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
KI = Konfidenzintervall
^o= eigene Berechnung

In der Analyse der Ergebnisse aus Studie MCD2001 zu dem Endpunkt Versagen der Behandlung zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC (p=0,0488). Es ergibt

sich ein Odds Ratio von 0,38 (95% KI: [0,1400-0,9950]) zugunsten der Behandlung mit Siltuximab während der verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 51).

Tabelle 52: Aufstellung der Gründe für ein Versagen der Behandlung (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Auswertungs-kollektiv	Versagen der Behandlung	Siltuximab+BSC		Placebo+BSC	
			N	n (%)	N	n (%)
MCD2001	ITT*	Ja		20 (37,7)		16 (61,5)
		a: Radiologische Progression		1 (1,9)		6 (23,1)
		b: Initiierung einer Therapie gegen MCD		5 (9,4)		0 (0)
		c: Anhaltender Anstieg in der MCD Symptomatik	53	12 (22,6)	26	9 (34,6)
		d: Ein neues MCD Symptom des Grades 3		3 (5,7)		2 (7,7)
		e: Anstieg des ECOG Wertes im Vergleich zum Ausgangswert		0 (0)		1 (3,8)

*ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden

Tabelle 52 zeigt eine Auflistung von Gründen, warum es zu einem Versagen der Behandlung kam. Bei den Patienten konnte aus mehreren Gründen ein Versagen der Behandlung festgestellt werden. So ist zu erklären, warum die einzelnen Gründe in Summe eine höhere Anzahl ergeben, als Patienten in beiden Behandlungsarmen vorhanden waren. Insgesamt trat bei 20 Patienten in der Siltuximab-Gruppe (38%) und 16 Patienten in der Placebo-Gruppe (62%) ein Versagen der Behandlung auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.2.11 Zeit bis zum Versagen der Behandlung– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 53: Operationalisierung von Zeit bis zum Versagen der Behandlung

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>Die Zeit bis zum Versagen der Behandlung wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Versagen der Behandlung. Das Versagen der Behandlung trat ein, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ein anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 die trotz der BSC Behandlung für mindestens 3 Wochen anhielten. 2. Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3 oder höher trotz der BSC Behandlung. 3. Eine nachhaltige Verschlechterung (mindestens für 3 Wochen) des Leistungsstatus (Anstieg des Ausgangswertes des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus um mehr als einen Punkt) trotz der BSC Behandlung. 4. Radiologische Progression gemessen anhand der modifizierten Cheson Kriterien*. 5. Start irgendeiner weiteren Therapie zur Behandlung der MCD, z.B. mit laut CSR verbotenen Substanzgruppen. <p>*Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.; The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Versagen der Behandlung (TTF)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Zeit bis zum Versagen der Behandlung“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Versagen der Behandlung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 55: Ergebnisse für Zeit bis zum Versagen der Behandlung (TTF) (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC				Placebo+BSC				HR [95%-KI]
		N ^a (%)	N ^b (%)	Me- dian	95% -KI	N ^a (%)	N ^b (%)	Me- dian	95% -KI	p-Wert [°]
MCD 2001	Zeit bis zum Versagen der Behandlung in Tagen	20 (37,7)	33 (62,3)	NA	378	16 (61,5)	10 (38,5)	134	85,0; 134,0	0,40 [0,20; 0,78] 0,0067

BSC = best supportive care
Auswertungskollektiv ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden
NA= nicht auswertbar
KI = Konfidenzintervall
°= eigene Berechnung
a = Anzahl an Patienten, die beobachtet wurden
b = Anzahl an Patienten, die zensiert wurden

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 422 Tage (55-1051 Tage). Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Daten bezüglich des Endpunkts „Zeit bis zum Versagen der Behandlung“ noch nicht ausgereift. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen wurde in der Siltuximab-Gruppe nicht erreicht und betrug 134 Tage in der Placebo-Gruppe (Tabelle 55).

Bei dem Endpunkt Zeit bis zum Versagen der Behandlung zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC (p=0,0067). Es ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,40 (95%-KI [0,20; 0,78]) zugunsten der Behandlung mit Situximab während der verblindeten Behandlungsphase. Das Risiko der Patienten, die mit Siltuximab behandelt wurden, ein Versagen der Behandlung zu erfahren ist also im Vergleich zu Placebo um etwa 60% reduziert.

Abbildung 11 veranschaulicht die erfassten Daten zum Endpunkt „Zeit bis zum Versagen der Behandlung“ mittels einer Kaplan-Meier-Kurve.

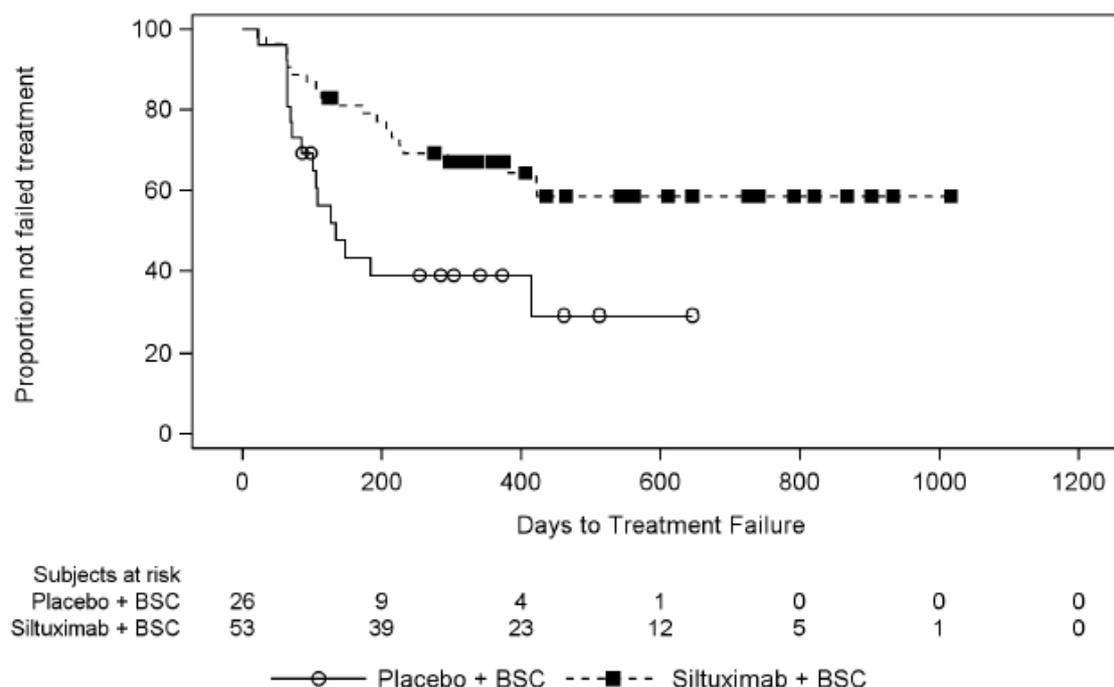


Abbildung 11: Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden

4.3.1.3.2.12 Abbruch der Corticosteroid-Behandlung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 56: Operationalisierung von Abbruch der Corticosteroid-Behandlung

Studie	Operationalisierung
MCD2001	Der Abbruch der Corticosteroid-Behandlung wurde definiert als die Anzahl von Patienten, die zu Beginn der Studie eine Corticosteroid-Therapie erhielten und diese für mindestens neun konsekutive Wochen während der verblindeten Behandlungsphase absetzen konnten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abbruch der Corticosteroid-Behandlung

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Abbruch der Corticosteroid-Behandlung“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Corticosteroid-Behandlung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 58: Ergebnisse für den Abbruch der Corticosteroid-Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Endpunkt	Siltuximab+BSC				Placebo+BSC		OR [95%- KI]	RR [95%- KI]	RD [95%- KI]
		N	Patienten mit Cortico- steroid- behandlung bei Studien- beginn: N (%)		n (%)	N	Patienten mit Cortico- steroid- behandlung bei Studien- beginn: N (%)		p- Wert°	p- Wert°
MCD 2001	Ab- setzen der Cortico- steroide	53	13 (24,5)	4 (30,8)	26	9 (34,6)	1 (11,1)	3,56 [0,33; 38,78] 0,3000	2,77 [0,37; 20,87] 0,3200	0,20 [-0,13; 0,52] 0,2300

BSC = best supportive care
*ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden.
KI = Konfidenzintervall
°= eigene Berechnung
N= Anzahl der Patienten; n= Anzahl der beobachteten Patienten

Von den 53 Patienten, die in die Siltuximab-Gruppe eingeschlossen wurden, erhielten 13 Patienten zu Studienbeginn eine Corticosteroid-Behandlung. Bei 4 Patienten konnte ein Abbruch dieser Behandlung beobachtet werden. In der Vergleichsgruppe erhielten 9 von insgesamt 26 Patienten eine Behandlung mit Corticosteroiden, die von nur einem Patienten abgebrochen wurde. Damit weist der Endpunkt „Abbruch der Corticosteroid-Behandlung“ mit einem Odds Ratio von (95% KI [0,33; 38,78]) und einem p-Wert von 0,3000 einen numerischen Vorteil zugunsten von Siltuximab auf (Tabelle 58).

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts erhielten alle Patienten, die die Corticosteroid-Therapie absetzen konnten, noch die Studienmedikation und schieden nicht durch ein Versagen der Behandlung aus. Von den 13 Patienten in der Siltuximab-Gruppe, die zu Beginn der Studie Corticosteroide erhielten, waren zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts noch 8 von 13 Patienten in Behandlung, was 62% entspricht. Im Placebo-Arm belief sich dieser Wert lediglich auf 22%.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.3.1 SF-36: MCS und PCS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 59: Operationalisierung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>(a) Die Zeit bis eine Verbesserung im SF-36 PCS oder MCS (Short Form[36] Health Survey physical component score [PCS]; mental component score [MCS]) auftritt wurde definiert als der Zeitpunkt von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung des Wertes um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung keine ausreichende Verbesserung aufwiesen werden zum Zeitpunkt des letzten Erfassens des SF-36 Wertess vor der Entblindung zensiert.</p> <p>(b) Zudem wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn erreichten.</p> <p>Die beiden berechneten Werte waren (jeweils berechnet nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit (Physical Component Score: PCS) • Psychische Gesundheit (Mental Component Score: MCS) <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

In der Analyse des SF-36 lag die Rücklaufquote in allen Erhebungszeitpunkten und beiden Studienarmen zwischen 88% und 100% (Janssen, 2014d).

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF36: MCS und PCS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 61: Ergebnisse für Zeit bis zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS) (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Fragebogen	Endpunkt	Auswertungs-kollektiv	Siltuximab+BSC	Placebo+BSC	HR ^c [95%-KI] p-Wert ^d
MCD2001	SF-36 MCS	Anteil Patienten mit ≥ 5 Punkte Verbesserung	Siltuximab N=53 ^a Placebo N=26 ^a	n=34 (68,0%)	n=9 (34,6%)	2,41 [1,14;5,10] 0,0130
		Mediane Zeit bis zur Verbesserung in Tagen [95% KI]	Siltuximab N=50 ^b Placebo N=26 ^b	104 95% KI: [43, 171]	302 95% KI: [231, NE]	
MCD2001	SF-36 PCS	Anteil Patienten mit ≥ 5 Punkte Verbesserung	Siltuximab N=53 ^a Placebo N=26 ^a	n=24 (48%)	n= 8 (30,8%)	1,42 [0,63;3,20] 0,3941
		Mediane Zeit bis zur Verbesserung in Tagen [95% KI]	Siltuximab N=50 ^b Placebo N=26 ^b	420 95% KI: [106;NE]	NE ^c 95% KI: [169;NE]	

a) ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden.
b) Kaplan-Meier-Schätzung: Anzahl der Patienten unter Risiko
c) Hazard Ratio und 95% KI eines Cox proportionalen Risikomodells, adjustiert für den Stratifizierungsfaktor
d) Der p-Wert basiert auf einem log-rank Test adjustiert für den Stratifizierungsfaktor
e) Endpunkt wurde nicht erreicht

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der 5 Punkte Verbesserung im SF-36 MCS betrug 104 Tage in der Siltuximab-Gruppe und fast 3-mal so lange, nämlich 302 Tage, in der Placebo-Gruppe. Diese Unterschiede fallen mit einer Signifikanz von $p=0,0130$ zugunsten der Behandlung von Siltuximab aus. Das Hazard Ratio beläuft sich auf 2,41 (95% KI [1,14; 5,10]). Unter einer Siltuximab-Therapie ist es also 2,4-mal wahrscheinlicher eine Verbesserung von mindestens 5 Punkten zu erlangen (eine Erklärung warum ein Unterschied von 5 Punkten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung gleichzusetzen ist findet sich in Abschnitt 4.2.5.2). Dies schlägt sich auch in den Anteilen der Patienten wieder, die die als klinisch relevant geltende geforderte Verbesserung von 5 oder mehr Punkten erreichten. In der Siltuximab-Gruppe waren es 34 Patienten, was 68 % entspricht, in der Placebo-Gruppe lediglich 9 Patienten, also 34,6% (Tabelle 61).

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der 5 Punkte Verbesserung im SF-36 PCS betrug 420 Tage unter der Behandlung mit Siltuximab und wurde unter Placebo nicht erreicht. 24 Patienten (48%) in der Siltuximab-Gruppe und 8 Patienten (30,8%) in der Placebo-Gruppe konnten ihren PCS Wert um 5 Punkte verbessern. Die Ergebnisse zeigen also einen numerischen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab (Tabelle 61).

Beide Auswertungen der SF-36 Werte zeigten einen Vorteil für die Therapie mit Siltuximab. Im MCS konnte eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden. Es ist davon auszugehen, dass ein Rückgang der sichtbaren und spürbaren Symptome bei der MCD einen positiven Effekt auf das mentale Empfinden des Patienten nach sich zieht. Als ein relevantes Beispiel ist der Rückgang von Tumoren zu nennen, was mit einer nach außen hin sichtbaren „Tumorverkleinerung“ verbunden ist. Gerade im Gesichts- und Halsbereich können die nach außen sichtbaren Ausprägungen von Tumoren eine psychische Belastung für MCD-Patienten darstellen.

Im Gegensatz zum MCS Fragebogen zielt der PCS darauf ab, die körperliche Funktionsfähigkeit zu erfassen. Ein statistisch signifikantes Ergebnis konnte hier im Rahmen der Studiendauer nicht gezeigt werden. Eine für den Patienten spürbare Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bedarf einer längeren Zeit als eine mentale Verbesserung. Es ist davon auszugehen, dass der vorhandene numerische Vorteil von Siltuximab im Laufe der Therapie bei andauerndem, nachhaltigem Ansprechen, weiter zunimmt.

Abbildung 12 und Abbildung 13 veranschaulichen die erfassten Daten zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ mittels zweier Kaplan-Meier-Kurven.

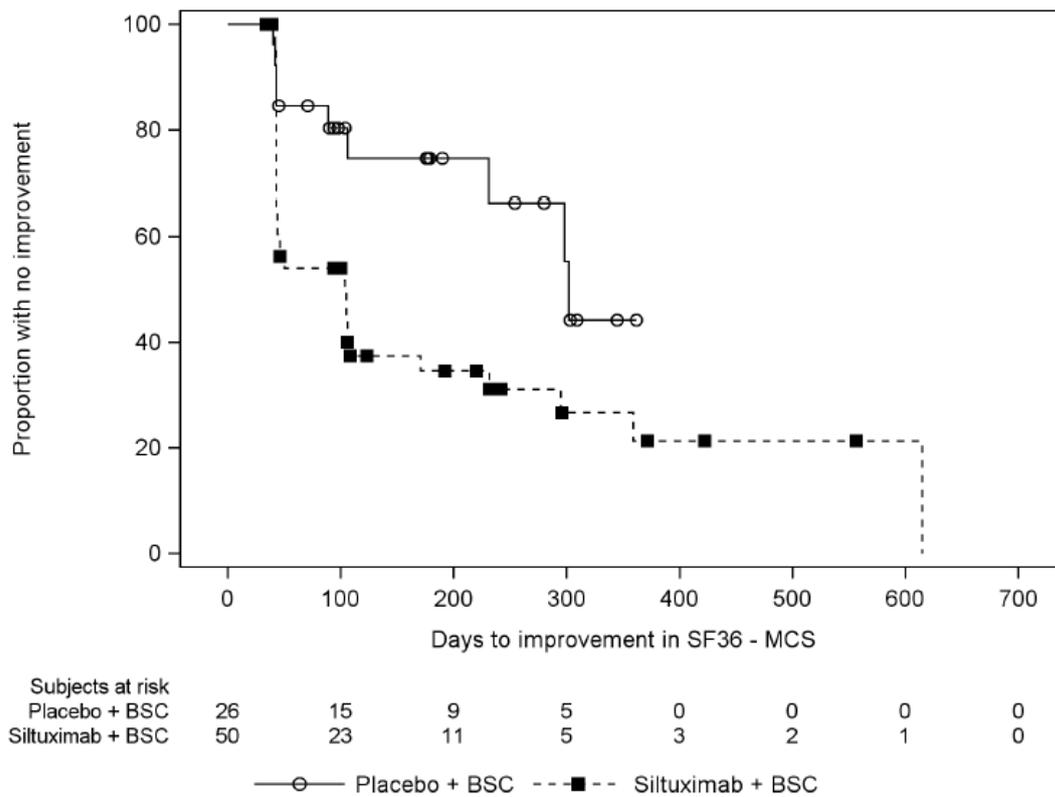


Abbildung 12: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: MCS)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001

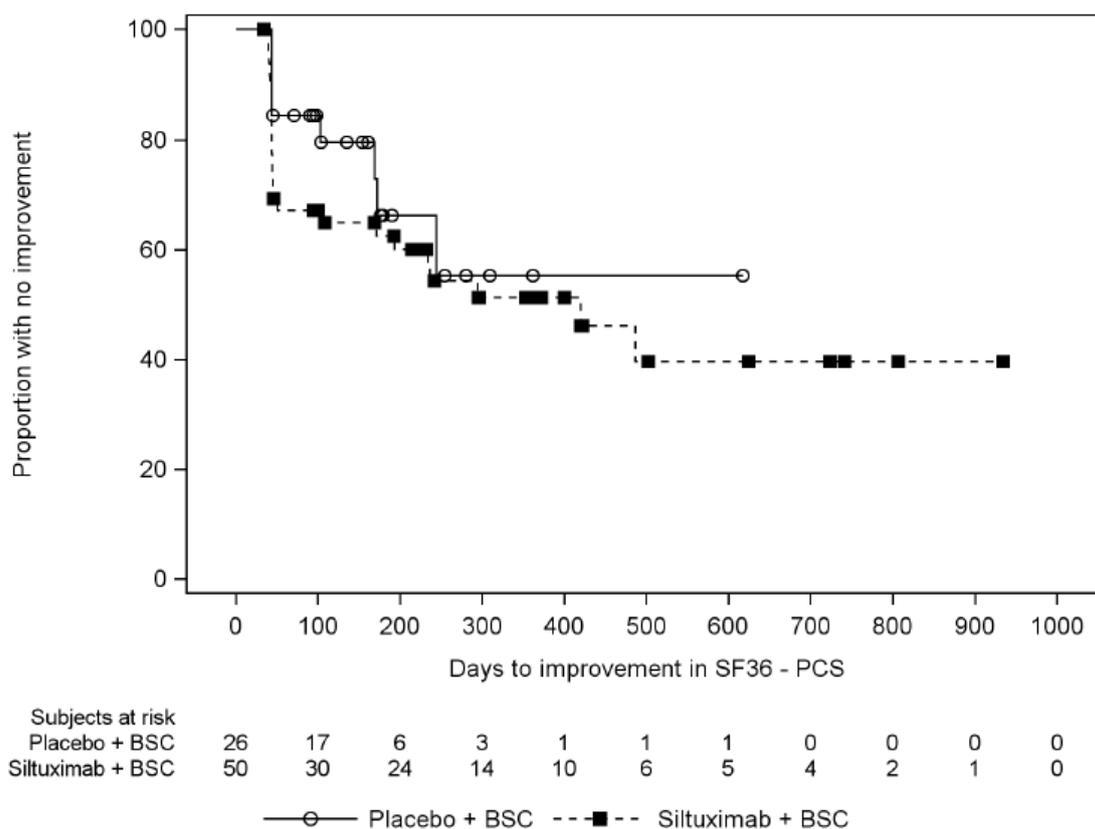


Abbildung 13: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36: PCS)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001

4.3.1.3.3.2 FACIT-F – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 62: Operationalisierung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>(a) Die Zeit bis eine Verbesserung im FACIT-F Fatigue Wert (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) auftrat wurde definiert als der Zeitpunkt von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung des Wertes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblinding keine ausreichende Verbesserung aufwiesen wurden zum Zeitpunkt des letzten Erfassens des FACIT-F Wertes vor der Entblinding zensiert.</p> <p>(b) Zudem wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn erreichten.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

In der Analyse des FACIT-F lag die Rücklaufquote zu allen Erhebungszeitpunkten und beiden Studienarmen zwischen 86% und 100% (Janssen, 2014b).

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F)“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 64: Ergebnisse für die Zeit bis zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACIT-F) (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Fragebogen	Endpunkt	Auswertungs-kollektiv	Siltuximab+BSC	Placebo+BSC	HR ^c [95%-KI] p-Wert ^d
MCD2001	FACIT-F	Anteil Patienten mit ≥ 3 Punkte Verbesserung	Siltuximab N=53 ^a Placebo N=26 ^a	n=41 (78,8%)	n=21 (80,8%)	1,05 [0,62;1,78] 0,8627
		Mediane Zeit bis zur Verbesserung in Tagen [95% KI]	Siltuximab N=52 ^b Placebo N=26 ^b	15 95% KI: [8, 23]	22 95% KI: [8, 64]	
a) ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden. b) Kaplan-Meier-Schätzung: Anzahl der Patienten unter Risiko c) Hazard Ratio und 95% KI eines Cox proportionalen Risikomodells, adjustiert für den Stratifizierungsfaktor d) Der p-Wert basiert auf einem log-rank Test adjustiert für den Stratifizierungsfaktor						

Die mediane Zeit, bis zu der eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte eintrat, betrug 15 Tage in der Siltuximab-Gruppe und 22 Tage in der Placebo-Gruppe. Das Hazard Ratio wurde mit 1,05 (95% KI = [0,62;1,78] p- Wert = 0,8627) berechnet. 41 Patienten (79%) in der Siltuximab-Gruppe und 21 Patienten (81%) in der Placebo-Gruppe erreichten eine Verbesserung des FACIT-F Wertes um mindestens 3 Punkte (eine Erklärung, warum eine Verbesserung von 3 Punkten als klinisch relevant betrachtet wird findet sich in Abschnitt 4.2.5.2). Demnach ist nur ein geringer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 64).

Es gibt zwei mögliche Erklärungen, warum die Auswertung des FACIT-F unter Siltuximab Behandlung keinen positiven Trend aufweist.

1. Im Rahmen des hier dargestellten Fragebogens wird lediglich die Fatigue als einzelnes Symptom der MCD erfasst. In Anbetracht der Tatsache, dass 77% der Patienten in der Studie MCD2001 an vier oder mehr Symptomen litten (Tabelle 22), kann es sein, dass der Patient nur noch schwer zwischen den einzelnen Symptomen differenzieren konnte.
2. Von den 53 Patienten, die in die Siltuximab-Gruppe eingeschlossen wurden, erhielten 13 Patienten, also 24,5%, zu Studienbeginn eine Corticosteroid-Behandlung. Im Placebo-Arm lag dieser Wert um 10 Prozentpunkte höher, nämlich bei 9 von 26 Patienten, also bei 34,6%. Hinzu kommt, dass lediglich ein Patient im Placebo-Arm die Corticosteroid-Therapie abbrechen konnte. Somit erhielten mehr Patienten unter Placebo Corticosteroide, was dazu führte, dass sie sich in den Morgenstunden deutlich besser fühlten und weniger Müdigkeit verspürten (Cleare et al., 1999, Tops et al., 2006, Yennurajalingam et al., 2013), einen höheren Appetit hatten und an Gewicht zunahmen. Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass Patienten unter Placebo-Behandlung zu Beginn der Studie weniger Anorexie (20 vs 40 %) aber mehr

Flüssigkeitsretentionen, z.B. Gliederschwellung, aufwiesen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Hierbei handelt es sich um typische Anzeichen einer Mineralcorticoiden Wirkung infolge eines Steroids (Ratiopharm GmbH, 2001).

Abbildung 14 veranschaulicht die erfassten Daten zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F)“ mittels einer Kaplan-Meier-Kurve.

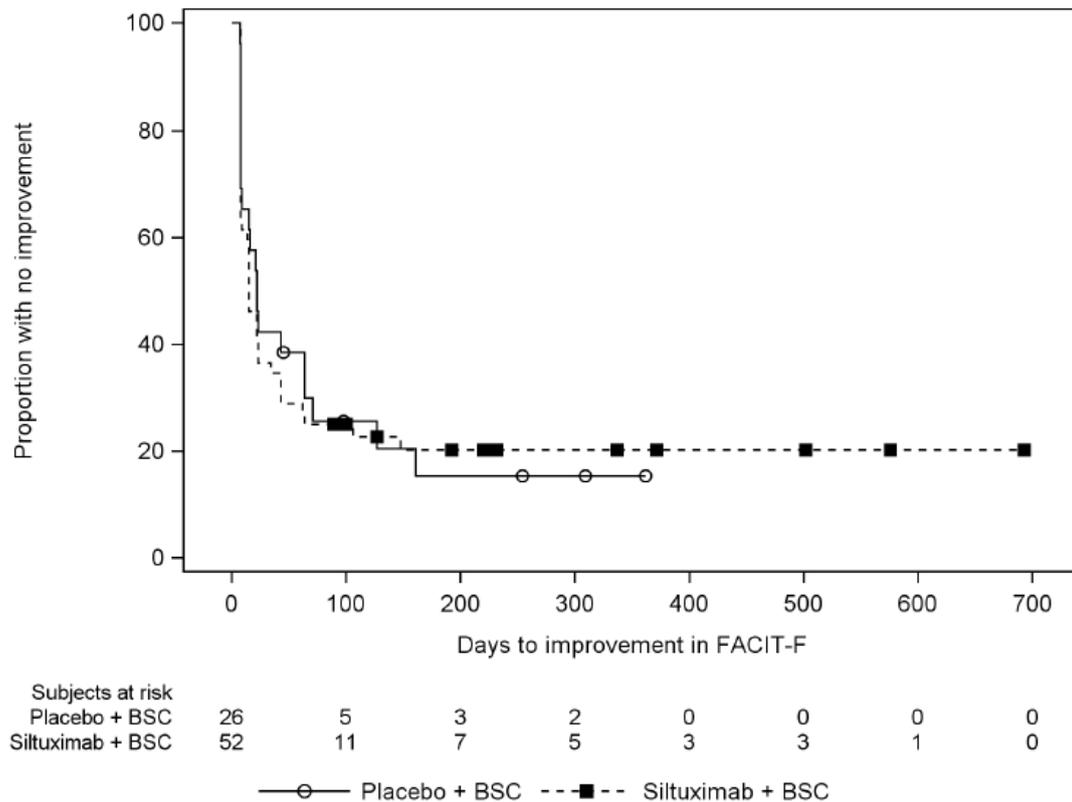


Abbildung 14: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-F)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001

4.3.1.3.3 MCD-SS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 65: Operationalisierung für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS)

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>(a) Die Zeit bis eine Verbesserung im MCD-SS (Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale) Gesamtwert auftrat wurde definiert als der Zeitpunkt von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung des Wertes um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung keine ausreichende Verbesserung aufwiesen werden zum Zeitpunkt des letzten Erfassens des MCD-SS Wertes vor der Entblindung zensiert.</p> <p>(b) Zudem wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die eine Verbesserung um ≥ 1 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn erreichten.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

In der Analyse des MCD-SS lag die Rücklaufquote in allen Erhebungszeitpunkten und beiden Studienarmen zwischen 88% und 100% (Janssen, 2014c).

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS)“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 67: Ergebnisse für die Zeit bis zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MCD-SS) (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Fragebogen	Endpunkt	Auswertungs-kollektiv	Siltuximab+BSC	Placebo+BSC	HR ^c [95%-KI] p-Wert ^d
MCD2001	MCD-SS	Anteil Patienten mit ≥ 1 Punkte Verbesserung	Siltuximab N=53 ^a Placebo N=26 ^a	n=32 (62,7%)	n=13 (50,0%)	1,37 [0,72; 2,63] 0,3372
		Mediane Zeit bis zur Verbesserung in Tagen [95% KI]	Siltuximab N=52 ^b Placebo N=26 ^b	85 95% KI: [22, 379]	262 95% KI: [40, NE]	

a) ITT: Alle Patienten, die randomisiert wurden.
b) Kaplan-Meier-Schätzung: Anzahl der Patienten unter Risiko
c) Hazard Ratio und 95% KI eines Cox proportionalen Risikomodells, adjustiert für den Stratifizierungsfaktor
d) Der p-Wert basiert auf einem log-rank Test adjustiert für den Stratifizierungsfaktor

Die mediane Zeit bis eine Verbesserung von 1 Punkt erreicht wurde, betrug 85 Tage unter Siltuximab-Behandlung und mehr als 3-mal so viel, nämlich 262 Tage unter Placebo (Erläuterung zur Berechnung des vordefinierten Schwellenwertes siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Hazard Ratio wurde mit 1,37 berechnet (95% KI = [0,72; 2,63]) p-Wert = 0,3372). 32 (63%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 13 (50%) Patienten in der Placebo-Gruppe erreichten eine Verbesserung ihres MCD-Gesamtwert von mindestens 1 Punkt. Es zeigt sich somit ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab (Tabelle 67).

Bei der Betrachtung der Auswertung muss berücksichtigt werden, dass es sich bei dem hier dargestellten Erfassungsbogen um einen neu entwickelten, krankheitsspezifischen Fragebogen handelt. Der Schwellenwert, der erreicht werden musste, wurde von 0,75 auf 1,0 aufgerundet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Möglicherweise ist dieser Sprung als „zu extrem“ anzusehen, um eine dezidierte Erfassung des als klinisch relevant einzustufenden Patientenempfindens zu ermöglichen. So ist zu erklären, dass der Fragebogen keinen statistisch signifikanten, sondern einen numerischen Vorteil zugunsten von Siltuximab zeigt. Nichtsdestotz bringt das

Ergebnis zum Ausdruck, dass die Patienten unter Siltuximab tendenziell eine stärkere Symptomverbesserung als unter Placebo+BSC verspüren.

Abbildung 15 veranschaulicht die erfassten Daten zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS)“ mittels einer Kaplan-Meier-Graphik.

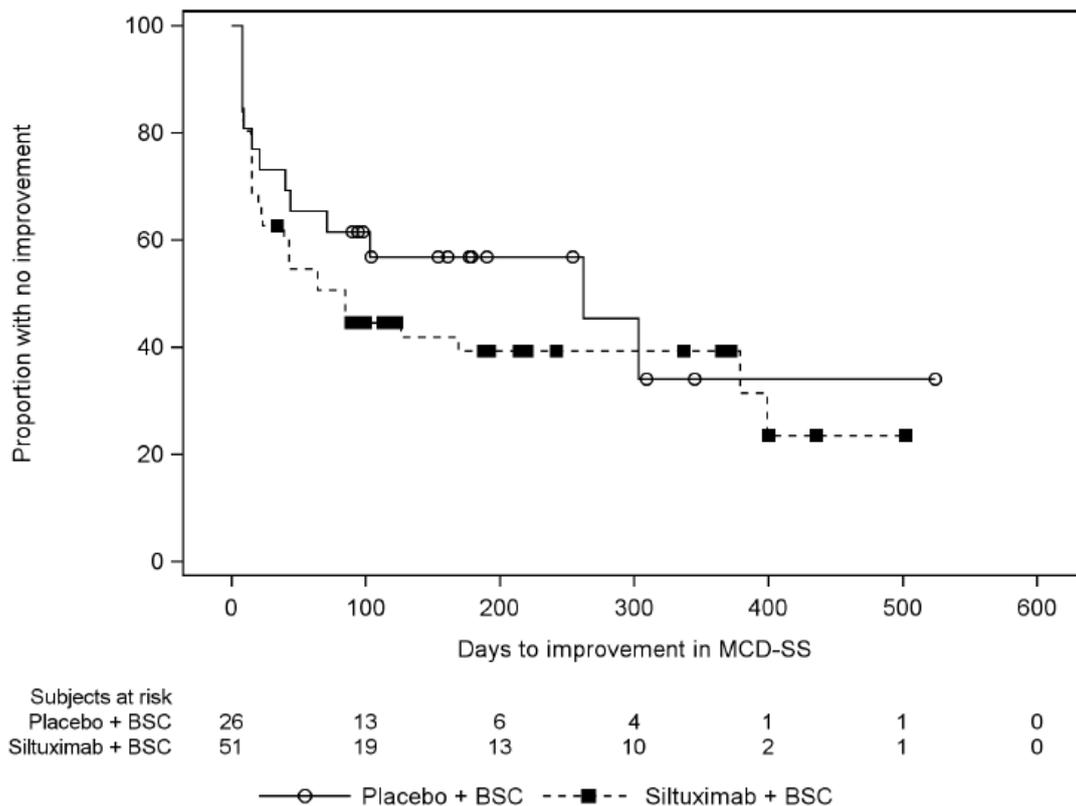


Abbildung 15: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MCD-SS)“ (Kaplan-Meier-Kurve). ITT Population MCD2001

4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 68: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
MCD2001	<p>Alle Patienten, die eine Dosis Studienmedikation erhielten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die UE wurden während der Dauer der Studie durch den Patienten gemeldet (oder, falls angemessen, durch die Pflegekraft, den Vormund oder den gesetzlichen Vertreter) und vom Prüfarzt weiter verfolgt.</p> <p>Alle UE, die nach dem Erhalt einer unterschriebenen und datierten Einverständiserklärung und 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation auftraten mussten im CRF registriert werden, unabhängig davon, ob sie als in Bezug zur Studie stehend eingestuft wurden. Die einzigen Ausnahmen waren Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben oder zusätzliche Behandlungen, die die MCD adressierten, erhielten. Bei Patienten, die zusätzliche MCD Behandlungen erhielten wurden nur die unerwünschten Nebenwirkungen registriert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation wurden nur noch UE registriert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen bis zu dem Zeitpunkt an dem alle mit der Studie verknüpften Handlungen abgeschlossen waren. Falls eine mit der Studie verknüpfte Handlung später als 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation stattfand mussten UE, die möglicherweise, wahrscheinlich oder höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Der Sponsor evaluierte alle Sicherheitsinformationen, die durch einen Prüfarzt außerhalb des im Protokoll spezifizierten Zeitplans kurzfristig gemeldet wurden. UE wurden nach dem MedDRA® Kodiersystem kodiert und nach NCI Toxizitätskriterien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)) Version 4.0 in Schweregrade eingeordnet.</p> <p>Der Prüfarzt nutzte sein klinisches Urteilsvermögen um Vorfälle, die durch den Patienten nicht direkt erfahrbar waren, (z.B. Abweichungen der Laborparameter von den Normwerten) zu klassifizieren.</p> <p>Alle schweren UE, die während der Studie auftraten, mussten innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden durch das klinische Personal an den entsprechenden Sponsor gemeldet werden.</p> <p>Es wurden die folgenden UE betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate aller UE - UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 - Gesamtrate aller SUE - SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 - UE die zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo führten - UE die eine Handlung zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo erforderten - UE, die zum Tode führten

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MCD2001	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte verblindet. Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde die Safety Population verwendet, die sich aus Patienten zusammensetzte, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und identisch mit der ITT-Population ist (Janssen, 2013b). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential zu Gunsten von Siltuximab beeinflussende, Faktoren identifiziert.

Bei einer großen Abweichung der Behandlungszeiten (61 Wochen unter Siltuximab und 31 Wochen unter Placebo) ist von einer Verzerrung auszugehen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist somit zwar höher einzustufen, als in Tabelle 69 angegeben, allerdings handelt es sich hier um eine konservative Schätzung, da die Unsicherheit lediglich für den Placebo-Arm und nicht für den Siltuximab-Arm besteht. Es würde sich also um eine Verzerrung zu Ungunsten von Siltuximab handeln, die in Tabelle 69 nicht vermerkt ist.

Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte gemäß der Standards der Good Clinical Practice (GCP). Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus der Studie MCD2001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (verblindete Behandlungsphase)

Studie	Auswertungs-kollektiv	Endpunkt	Siltuximab+ BSC		Placebo+ BSC		OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]
			N	n (%)	N	n (%)	p-Wert ^o	p-Wert ^o	p-Wert ^o
MCD 2001	Safety population *	Gesamtrate aller UE		53 (100)		25 (96,2)	6,29 [0,25; 159,94]	1,05 [0,95; 1,15]	0,04 [-0,05; 0,13]
		UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3		25 (47,2)		14 (53,8)	0,77 [0,30; 1,96]	0,88 [0,56; 1,38]	-0,07 [-0,30; 0,17]
		Gesamtrate aller SUE		12 (22,6)		5 (19,2)	1,23 [0,38; 3,95]	1,18 [0,46; 2,99]	0,03 [-0,15; 0,22]
		SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3		10 (18,9)		4 (15,4)	1,28 [0,36; 4,55]	1,23 [0,42; 3,54]	0,03 [-0,1400; 0,21]
		UE die zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo führten	53		26		0,47 [0,17; 1,30]	0,59 [0,29; 1,18]	-0,16 [-0,38; 0,06]
		UE die eine Handlung zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo erforderten		15 (28,3)		5 (19,2)	1,66 [0,53; 5,20]	1,47 [0,60; 3,61]	0,09 [-0,10; 0,28]
		UE, die zum Tode führten		0 (0)		1 (3,8)	0,16 [0,0100; 4,04]	0,17 [0,0100; 3,96]	-0,04 [-0,13; 0,05]
							0,2700	0,2700	0,4000
							0,2700	0,2700	0,4000
							0,2700	0,2700	0,4000

BSC = best supportive care, * Safety Population: Alle Patienten, die eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, KI = Konfidenzintervall, ^o= eigene Berechnung, UE = unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, N= Anzahl der Patienten; n= Anzahl der beobachteten Patienten

Die Gesamtrate aller UE war vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsgruppen, trotz der Tatsache, dass die Behandlungsdauer unter Siltuximab etwa doppelt so lange andauerte wie die unter Placebo.

Es zeigte sich sogar ein numerischer Vorteil von Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie Placebo+BSC in den Punkten „UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ (OR=0,77 [0,30; 1,96]), „UE die zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo führten“ (OR=0,47 [0,17; 1,30]) und „UE, die zum Tode führten“ (OR=0,16 [0,0100; 4,04]). Die Ereignisse „Gesamtrate aller UE“ (OR=6,29 [0,25; 159,94]), „Gesamtrate aller SUE“

(OR=1,28 [0,36; 4,55]), „SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ (OR=1,28 [0,36; 4,55]), „UE die einen Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo erforderten“ (OR=1,66 [0,53; 5,20]), fielen zu Ungunsten der Siltuximab+BSC Behandlung aus. Die beobachteten Effekte sind allerdings bei keinem aufgetretenen unerwünschten Ereignis signifikant (Tabelle 70).

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie MCD2001 wurden hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren analysiert.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt wurde, sind für die Studie MCD2001 im Studienprotokoll a priori Subgruppen zur Auswertung spezifiziert worden.

Diese Subgruppen sind die nachfolgend aufgeführten:

Tabelle 71: Subgruppen der Studie MCD2001

Parameter	Kategorien
Geschlecht	Weiblich Männlich
Ethnie	Kaukasier Nicht-Kaukasier

Parameter	Kategorien
Geographische Region	Nordamerika Europa Asien-Pazifik-Raum Latein-Amerika
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn	Ja Nein
MCD Histologie durch Unabhängige Bewertung	Hyaline-vaskulärer Typ Plasmazytärer Typ Gemischter Typ
Systemische Therapie vor Studienbeginn erhalten	Ja Nein

Zur Einschätzung der Effektmodifikation eines Subgruppenmerkmals bzgl. eines bestimmten Endpunkts sollen die folgenden Schwellenwerte für den p-Wert der Q-Statistik dienen, wie in den Allgemeinen Methoden 4.1 des IQWiG definiert ist:

- $p(Q) < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation
- $0,05 < p(Q) < 0,20$ als „Hinweis“ auf eine Effektmodifikation.

Generell jedoch ist eine präzise Schätzung und Aussage über den Einfluß der einzelnen Subgruppen auf den Behandlungseffekt aufgrund der geringen Fallzahlen schwierig.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.1.3.5.1 Mortalität

4.3.1.3.5.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Es wurde keine Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt, da es während der verblindeten Behandlungsphase lediglich zu zwei Todesfällen in der Placebo-Gruppe kam. Die Patienten der Siltuximab-Gruppe waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch alle am Leben.

4.3.1.3.5.2 Morbidität

4.3.1.3.5.2.1 Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome– RCT

Tabelle 72: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome (ITT Population, verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	5,48 [1,79; 16,73] 0,0030	30/53	5/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = 0,46			
< 65	4,63 [1,50; 14,31] 0,008	28/51	5/24
≥ 65	25,00 [0,34; 1831,59] 0,1400	2/2	0/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,39			
Ja	3,20 [0,54; 18,98] 0,2000	8/13	3/9
Nein	9,17 [1,85; 45,47] 0,0070	22/40	2/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,51			
0	3,33 [0,57; 19,42] 0,1800	10/22	2/10
1	7,22 [1,61; 32,46] 0,0100	15/24	3/16
2	NA	5/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = 0,45			
Männlich	3,89 [1,14; 13,27] 0,0300	16/30	5/22
Weiblich	13,74 [0,66; 285,49] 0,0900	14/23	0/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = 0,53			
Hyalin vaskulär	3,50 [0,35; 35,37] 0,2900	6/18	1/8
Gemischt	17,33 [1,90; 158,00] 0,0100	13/22	1/13
Plasmazytär	3,67 [0,35; 38,03] 0,2800	11/13	3/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,1400			
Ja	2,64 [0,69; 10,07] 0,1600	13/29	4/17
Nein	19,43 [2,03; 185,72] 0,0100	17/24	1/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = 0,63			
Weiß	3,33 [0,68; 16,30] 0,1400	10/19	3/12
Asiatisch	12,50 [1,40; 111,84] 0,0200	15/27	1/11
Anders	5,00 [0,2700; 91,52] 0,2800	5/7	1/3
Region: p-Wert des Interaktionstest = 0,98			
Europa	8,17 [0,77; 86,67] 0,0800	7/13	1/8
Asien	4,50 [0,81; 24,99] 0,0900	13/26	2/11
Lateinamerika	5,00 [0,15; 166,59] 0,3700	2/4	0/2
Nordamerika	6,00 [0,56; 63,98] 0,1400	8/10	2/5

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
n= Anzahl an Patienten KI = Konfidenzintervall NA = nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome“ zeigt sich in der Subgruppenanalyse zur „Systemischen Therapie vor Studienbeginn“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 72).

Unter Berücksichtigung der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen ist ein einzelner p-Wert kleiner 0,200 nicht auffällig. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Einfluss der Subgruppe „Systemische Therapie vor Studienbeginn“ aufgrund des geringen Stichprobenumfangs zufallsbedingt ist und damit eine rein quantitative Interaktion darstellt, die nicht klinisch relevant ist (in der Placebo-Gruppe erhielten lediglich 17 Patienten eine systemische Vortherapie). Zudem handelt es sich um einen gleichgerichteten Effekt, so dass die Patientenpopulationen in beiden Subgruppen von der Behandlung mit Siltuximab profitieren.

4.3.1.3.5.2.2 Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome – RCT

Tabelle 73: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome / ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Mittelwertdifferenz [95% KI] p-Wert ^a	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	139,10 [27,09; 251,11] 0,0100	30/53	5/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = NA			
< 65	138,50 [24,12; 252,88] 0,0200	28/51	5/24
≥ 65	NA	2/2	0/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,94			
Ja	100,20 [-59,82; 260,22] 0,2200	8/13	3/9
Nein	107,00 [-0,34; 214,34] 0,0500	22/40	2/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,7300			
0	155,10 [-62,46; 372,66] 0,1600	10/22	2/10
1	111,90 [5,23; 218,57] 0,0400	15/24	3/16
2	NA	5/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = NA			
Männlich	214,20 [86,38; 342,02] 0,001	16/30	5/22
Weiblich	NA	14/23	0/4

Subgruppe	Mittelwertdifferenz [95% KI] p-Wert ^a	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = NA			
Hyalin vaskulär	NA	6/18	1/8
Gemischt	NA	13/22	1/13
Plasmazytär	157,10 [30,48; 283,72] 0,0200	11/13	3/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = NA			
Ja	90,50 [-44,96; 225,96] 0,1900	13/29	4/17
Nein	NA	17/24	1/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = NA			
Weiß	122,10 [-90,13; 334,33] 0,2600	10/19	3/12
Asiatisch	NA	15/27	1/11
Anders	NA	5/7	1/3
Region: p-Wert des Interaktionstest = 0,6700			
Europa	NA	7/13	1/8
Asien	119,20 [33,98; 204,42] 0,006	13/26	2/11
Lateinamerika	NA	2/4	0/2
Nordamerika	188,40 [-114,63; 491,43] 0,2200	8/10	2/5
a) Mittelwertdifferenz in Bezug auf Patienten, die ein Ereignis haben KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR)“ zeigt sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion der Subgruppenmerkmale. Somit wird keine Subgruppe als Effektmodifikator gewertet (Tabelle 73).

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Dauer des dauerhaften vollständigen Abklingens der Symptome“ wird nicht gesondert dargestellt, da kein Patient in der Placebo-Gruppe diesen Endpunkt erreicht hat.

4.3.1.3.5.2.3 Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome – RCT

Tabelle 74: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	0,72 [0,03;1,89] 0,5031	30/53	5/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = 0,9901			
< 65	0,677 [0,256;1,789] 0,4318	28/51	5/24

≥ 65	NA	2/2	0/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,2357			
Ja	0,666 [0,164;2,713] 0,5709	8/13	3/9
Nein	0,280 [0,061;1,286] 0,1017	22/40	2/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,730058			
0	0,437 [0,080;2,386] 0,3390	10/22	2/10
1	1,048 [0,289;3,791] 0,9435	15/24	3/16
2	NA	5/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = 0,9918			
Männlich	0,826 [0,294;2,324] 0,722	16/30	5/22
Weiblich	NA	14/23	0/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = 0,3856			
Hyalin vaskulär	NA	6/18	1/8
Gemischt	0,154 [0,01004;1,697] 0,1264	13/22	1/13
Plasmazytär	2,059 [0,448;9,464] 0,3533	11/13	3/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,2348			
Ja	0,58003 [0,181;1,876] 0,3652	13/29	4/17
Nein	0,652 [0,083;5,096] 0,6837	17/24	1/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = 0,3642			
Weiß	0,14004 [0,024;0,867] 0,0344	10/19	3/12
Asiatisch	0,353 [0,041;3,023] 0,3420	15/27	1/11
Anders	NA	5/7	1/3
Region: p-Wert des Interaktionstest = 0,7514			
Europa	0,429 [0,045;4,120] 0,4630	7/13	1/8
Asien	3,208 [0,401;25,629] 0,270017	13/26	2/11
Lateinamerika	NA	2/4	0/2
Nordamerika	0,375 [0,068;2,064] 0,2595	8/10	2/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome“ zeigt sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion der Subgruppenmerkmale. Somit wird keine Subgruppe als Effektmodifikator gewertet (Tabelle 74).

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften, vollständigen Abklingen der Symptome“ kann nicht dargestellt werden, da in der Placebo-Gruppe kein Patient diesen Endpunkt erreicht hat.

4.3.1.3.5.2.4 Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) – RCT

Tabelle 75: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) / ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	27,62 [1,59; 479,26] 0,0200	18/53	0/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = 0,5100			
< 65	24,86 [1,43; 433,32] 0,0300	17/51	0/24
≥ 65	5,00 [0,11; 220,62] 0,4000	1/2	0/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,72			
Ja	9,00 [0,42; 191,37] 0,1600	4/13	0/9
Nein	19,15 [1,07; 342,22] 0,0400	14/40	0/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,6200			
0	8,27 [0,42; 162,66] 0,1600	6/22	0/10
1	23,90 [1,28; 444,60] 0,0300	10/24	0/16
2	NA	2/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = 0,4700			
Männlich	23,05 [1,27; 418,67] 0,0300	10/30	0/22
Weiblich	4,94 [0,24; 103,09] 0,3000	8/23	0/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = 0,89			
Hyalin vaskulär	NA	0/18	0/8
Gemischt	22,68 [1,20; 428,80] 0,0400	10/22	0/13
Plasmazytär	17,00 [0,78; 372,62] 0,0700	8/13	0/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,76			
Ja	18,85 [1,03; 345,79] 0,0500	10/29	0/17
Nein	9,79 [0,51; 189,22] 0,1300	8/24	0/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = 0,8800			
Weiß	5,30 [0,25; 112,31] 0,2800	3/19	0/12
Asiatisch	16,03 [0,86; 300,15] 0,0600	11/27	0/11
Anders	9,00 [0,34; 238,21] 0,1900	4/7	0/3
Region: p-Wert des Interaktionstest= 0,8800			
Europa	5,67 [0,26; 125,55] 0,2700	3/13	0/8
Asien	14,64 [0,78; 275,54] 0,0700	10/26	0/11
Lateinamerika	2,14 [0,06; 77,54] 0,6800	1/4	0/2
Nordamerika	7,62 [0,33; 175,01] 0,2000	4/10	0/5
KI = Konfidenzintervall			
NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ zeigt sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion der

Subgruppenmerkmale. Somit wird keine Subgruppe als Effektivitätsmodifikator gewertet (Tabelle 75).

4.3.1.3.5.2.5 Dauer des Ansprechens von Tumoren und Symptomen (CR+PR) – RCT

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen“ kann nicht dargestellt werden, da in der Placebo-Gruppe kein Patient diesen Endpunkt erreicht hat.

4.3.1.3.5.2.6 Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumoren und Symptomen (CR+PR) – RCT

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen“ kann nicht dargestellt werden, da in der Placebo-Gruppe kein Patient diesen Endpunkt erreicht hat.

4.3.1.3.5.2.7 Ansprechen des Tumors (CR+PR) – RCT

Tabelle 76: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Ansprechen des Tumors (CR+PR) / ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	15,15 [1,90; 120,62] 0,0100	20/53	1/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = 0,6500			
< 65	13,66 [1,70; 109,42] 0,0100	19/51	1/24
≥ 65	5,00 [0,11; 220,62] 0,4000	1/2	0/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,9000			
Ja	12,29 [0,59; 256,85] 0,1100	5/13	0/9
Nein	9,60 [1,15; 79,92] 0,0400	15/40	1/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,9400			
0	12,31 [0,64; 237,73] 0,1000	8/22	0/10
1	10,71 [1,21; 94,86] 0,0300	10/24	1/16
2	NA	2/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = 0,8300			
Männlich	10,50 [1,23; 89,68] 0,0300	10/30	1/22
Weiblich	7,00 [0,34; 145,03] 0,2100	10/23	0/4

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = <u>0,0900</u>			
Hyalin vaskulär	0,41 [0,02; 7,55] 0,5500	1/18	1/8
Gemischt	22,68 [1,20; 428,80] 0,0400	10/22	0/13
Plasmazytär	23,22 [1,04; 517,93] 0,0500	9/13	0/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = <u>0,5200</u>			
Ja	18,85 [1,03; 345,79] 0,0500	10/29	0/17
Nein	5,71 [0,61; 53,23] 0,1300	10/24	1/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = <u>0,6100</u>			
Weiß	2,93 [0,29; 30,0100] 0,3600	19	12
Asiatisch	18,55 [0,99; 346,61] 0,0500	27	11
Anders	9,00 [0,34; 238,21] 0,1900	7	3
Region: p-Wert des Interaktionstest = <u>0,7300</u>			
Europa	5,67 [0,26; 125,55] 0,2700	3/13	0/8
Asien	19,83 [1,06; 371,60] 0,0500	12/26	0/11
Lateinamerika	2,14 [0,06; 77,54] 0,6800	1/4	0/2
Nordamerika	2,67 [0,21; 33,49] 0,4500	4/10	1/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Ansprechen des Tumors (CR+PR)“ zeigt sich in der Subgruppenanalyse zur „MCD Histologie“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 76).

Unter Berücksichtigung der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen und der geringen Fallzahlen ist ein einzelner p-Wert kleiner 0,200 nicht auffällig. Da dieser Hinweis nicht bei weiteren Endpunkten bestätigt wurde, kann gefolgert werden, dass es sich um keine Effektmodifikation handelt.

4.3.1.3.5.2.8 Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) – RCT

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens des Tumors“ wird aufgrund der geringen Ansprechrate im Placebo-Arm (n=1) nicht dargestellt.

4.3.1.3.5.2.9 Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) – RCT

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen des Tumors“ wird aufgrund der geringen Ansprechrate im Placebo-Arm (n=1) nicht dargestellt.

4.3.1.3.5.2.10 Versagen der Behandlung – RCT

Tabelle 77: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Versagen der Behandlung/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	0,38 [0,1400; 0,9950] 0,0488	20/53	16/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = 0,7400			
< 65	0,39 [0,1400; 1,05] 0,0600	20/51	15/24
≥ 65	0,20 [0,00; 8,82] 0,4000	0/2	1/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,7900			
Ja	0,31 [0,05; 1,85] 0,2000	5/13	6/9
Nein	0,42 [0,13; 1,34] 0,1400	15/40	10/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,1700			
0	0,86 [0,18; 3,98] 0,8400	8/22	4/10
1	0,20 [0,05; 0,81] 0,0200	9/24	12/16
2	NA	3/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = 0,8300			
Männlich	0,35 [0,11; 1,08] 0,0700	10/30	13/22
Weiblich	0,26 [0,02; 2,85] 0,2700	10/23	3/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = 0,9000			
Hyalin vaskulär	0,22 [0,02; 2,24] 0,2000	11/18	7/8
Gemischt	0,40 [0,10; 1,64] 0,2000	7/22	7/13
Plasmazytär	0,2700 [0,03; 2,83] 0,2800	2/13	2/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,3300			
Ja	0,57 [0,17; 1,91] 0,3600	13/29	10/17
Nein	0,21 [0,04; 1,06] 0,0600	7/24	6/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = 0,3400			
Weiß	0,24 [0,05; 1,19] 0,0800	8/19	9/12
Asiatisch	0,35 [0,08; 1,49] 0,1600	8/27	6/11
Anders	2,67 [0,16; 45,14] 0,5000	4/7	1/3
Region: p-Wert des Interaktionstest = 0,3500			
Europa	0,51 [0,09; 3,11] 0,4700	6/13	5/8
Asien	0,53 [0,13; 2,27] 0,4000	8/26	5/11
Lateinamerika	3,00 [0,08; 107,45] 0,5500	3/4	1/2
Nordamerika	0,04 [0,00; 1,00] 0,0500	3/10	5/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Versagen der Behandlung“ zeigt sich in der Subgruppenanalyse zum „ECOG Status“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 77).

Unter Berücksichtigung der Vielzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen und der geringen Fallzahlen ist ein einzelner p-Wert kleiner 0,200 nicht auffällig. Da dieser Hinweis nicht bei weiteren Endpunkten bestätigt wurde, kann gefolgert werden, dass es sich um keine Effektmodifikation handelt. Zudem handelt es sich um einen gleichgerichteten Effekt, so dass die Patientenpopulationen in beiden Subgruppen von der Behandlung mit Siltuximab profitieren.

4.3.1.3.5.2.11 Zeit bis zum Versagen der Behandlung – RCT

Tabelle 78: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Versagen der Behandlung/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	0,40 [0,20; 0,78] 0,0067	20/53	16/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = 0,9895			
< 65	0,422 [0,214;0,832] 0,010027	20/51	15/24
≥ 65	NA	0/2	1/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,8695			
Ja	0,422 [0,126;1,408] 0,1603	5/13	6/9
Nein	0,423 [0,188;0,950] 0,0372	15/40	10/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,2972			
0	0,676 [0,200;2,280] 0,5280	8/22	4/10
1	0,315 [0,131;0,756] 0,0097	9/24	12/16
2	NA	3/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = 0,7582			
Männlich	0,426 [0,185;0,983] 0,0455	10/30	13/22
Weiblich	0,321 [0,087;1,187] 0,0887	10/23	3/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = 0,9327			
Hyalin vaskulär	0,434 [0,166;1,132] 0,0877	11/18	7/8
Gemischt	0,338 [0,115;0,992] 0,0482	7/22	7/13
Plasmazytär	0,208 [0,03;1,578] 0,1288	2/13	2/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,1165			
Ja	0,601 [0,262;1,379] 0,2296	13/29	10/17
Nein	0,189 [0,059;0,607] 0,0051	7/24	6/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = 0,3859			
Weiß	0,330 [0,120;0,904] 0,0310	8/19	9/12

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Asiatisch	0,326 [0,110;0,969] 0,0437	8/27	6/11
Anders	1,547 [0,172;13,928] 0,6974	4/7	1/3
Region: p-Wert des Interaktionstest = 0,3600			
Europa	0,456 [0,130;1,595] 0,2190	6/13	5/8
Asien	0,479 [0,155;1,484] 0,2021	8/26	5/11
Lateinamerika	1,165 [0,119;11,389] 0,8958	3/4	1/2
Nordamerika	0,159 [0,036;0,695] 0,010046	3/10	5/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Zeit bis zum Versagen der Behandlung“ weist die Subgruppe „Systemische Therapie vor Studienbeginn“ einen Interaktions- p-Wert von 0,1165 auf. Bei einem p-Wert von 0,1165 besteht ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppenausprägungen. Demnach wäre die Subgruppe „Systemische Therapie vor Studienbeginn“ als möglicher Effektmodifikator anzusehen (Tabelle 78).

Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Einfluss der Subgruppe „Systemische Therapie vor Studienbeginn“ aufgrund des geringen Stichprobenumfangs zufallsbedingt ist und damit eine rein quantitative Interaktion darstellt, die nicht klinisch relevant ist (in der Placebo-Gruppe erhielten lediglich 17 Patienten eine systemische Vortherapie). Zudem handelt es sich um einen gleichgerichteten Effekt, so dass die Patientenpopulationen in beiden Subgruppen von der Behandlung mit Siltuximab profitieren.

4.3.1.3.5.2.12 Abbruch der Corticosteroid-Behandlung – RCT

Es wurde keine Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Abbruch der Corticosteroid-Behandlung“ durchgeführt, da lediglich vier Patienten im Siltuximab-Arm und ein Patient im Placebo-Arm die Corticosteroid-Behandlung abbrachen.

4.3.1.3.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.5.3.1 SF-36: MCS und PCS – RCT

Tabelle 79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität-SF-36 MCS/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC Auswertungskollektiv/N	Placebo+BSC Auswertungskollektiv/N
Alle Patienten	2,41 [1,14; 5,10] 0,0130	50/53	26/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest^o = 0,1735			
< 65	2,648 [1,212; 5,786] 0,010046	48/51	24/24

≥ 65	1,000 [0,063; 15,988] 1,0000	2/2	2/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,3612			
Ja	3,731 [0,788; 17,673] 0,0971	13/13	9/9
Nein	1,995 [0,854; 4,662] 0,1107	37/40	17/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest° = 0,6971			
0	2,426 [0,678; 8,674] 0,1728	22/22	10/10
1	1,814 [0,677; 4,860] 0,2364	21/24	16/16
2	NA	7/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest° = 0,5483			
Männlich	2,705 [1,137; 6,440] 0,0245	29/30	22/22
Weiblich	1,549 [0,344; 6,970] 0,5684	21/23	4/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest° = 0,8663			
Hyalin vaskulär	2,171 [0,467; 10,093] 0,3229	17/18	8/8
Gemischt	2,797 [0,912; 8,578] 0,0721	21/22	13/13
Plasmazytär	2,236 [0,482; 10,362] 0,3039	12/13	5/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,2676			
Ja	3,868 [1,414; 10,58001] 0,0084	29/29	17/17
Nein	1,366 [0,444; 4,202] 0,580059	21/24	9/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest° = 0,3248			
Weiß	3,000 [0,953; 9,446] 0,0604	17/19	12/12
Asiatisch	3,705 [0,851; 16,142] 0,0811	27/27	11/11
Anders	0,898 [0,156; 5,154] 0,9038	6/7	3/3
Region: p-Wert des Interaktionstest° = 0,9501			
Europa	2,261 [0,433; 11,794] 0,3330	11/13	8/8
Asien	2,209 [0,638; 7,649] 0,2112	26/26	11/11
Lateinamerika	NA	4/4	2/2
Nordamerika	3,301 [0,848; 12,855] 0,0851	19/10	5/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 MCS“ weist die Subgruppe „Alter“ einen Interaktions- p-Wert von 0,1735 auf. Bei einem p-Wert von 0,1735 besteht ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppenausprägungen (Tabelle 79).

Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Einfluss der Subgruppe „Alter“ aufgrund ihres geringen Stichprobenumfangs zufallsbedingt ist und damit eine rein quantitative Interaktion darstellt, die nicht klinisch relevant ist. Lediglich vier Patienten in der gesamten Studienpopulation waren älter als 65 Jahre. Demnach ist die Subgruppe „Alter“ nicht als Effektmodifikator zu werten.

Tabelle 80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität-SF-36 PCS/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC Auswertungskollektiv/N	Placebo+BSC Auswertungskollektiv/N
Alle Patienten	1,42 [0,63;3,20] 0,3941	50/53	26/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest° = 0,4075			
< 65	1,397 [0,591; 3,305] 0,4460	48/51	24/24
≥ 65	3,236 [0,286; 36,621] 0,3429	2/2	2/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,70052			
Ja	1,876 [0,362; 9,730] 0,4539	13/13	9/9
Nein	1,279 [0,503; 3,252] 0,6055	37/40	17/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest° = 0,6030			
0	0,904 [0,231; 3,52] 0,8844	22/22	10/10
1	1,323 [0,430; 4,067] 0,6252	21/24	16/16
2	NA	7/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest° = 0,8414			
Männlich	1,880 [0,762; 4,643] 0,1709	29/30	22/22
Weiblich	0,7866 [0,164; 10,886] 0,7866	21/23	4/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest° = 0,0473			
Hyalin vaskulär	2,523 [0,293; 21,730] 0,3995	17/18	8/8
Gemischt	2,964 [0,840; 10,467] 0,0913	21/22	13/13
Plasmazytär	0,314 [0,074; 1,320] 0,1138	12/13	5/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,8079			
Ja	1,540 [0,549; 4,322] 0,4119	29/29	17/17
Nein	1,209 [0,323; 4,518] 0,7780	21/24	9/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest° = 0,2424			
Weiß	1,744 [0,535; 5,678] 0,3560	17/19	12/12
Asiatisch	2,245 [0,496; 10,168] 0,2939	27/27	11/11
Anders	0,422 [0,058; 3,059] 0,3930	6/7	3/3
Region: p-Wert des Interaktionstest° = 0,6815			
Europa	2,287 [0,457; 11,446] 0,3141	11/13	8/8
Asien	1,030 [0,27007; 3,823] 0,9649	26/26	11/11
Lateinamerika	0,500 [0,031; 7,994] 0,6241	4/4	2/2
Nordamerika	2,124 [0,427; 10,567] 0,3573	19/10	5/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 PCS“ weist die Subgruppe „MCD Histologie“ einen p-Wert von 0,0473 auf. Bei einem p-Wert von 0,0473 besteht ein Beleg auf Heterogenität zwischen den Subgruppenausprägungen. Demnach wäre die Subgruppe „MCD Histologie“ als Effektmodifikator anzusehen (Tabelle 80).

Insgesamt gesehen sollten die Interaktions-Analysen mit Zurückhaltung betrachtet werden, da in den meisten Subgruppen nur sehr kleine Fallzahlen vorliegen und die Ergebnisse zufällig bzw. mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Grundsätzlich steigt mit der Anzahl der getesteten Subgruppen die Wahrscheinlichkeit, dass eine oder mehrere Subgruppen ein abweichendes Ergebnis von der Gesamtauswertung zeigen. Um auszuschließen, dass es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt, wäre eine medizinische Rationale für ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie notwendig. Nach unserem Kenntnisstand gibt es jedoch keine deartige Erklärung. Bei den Interaktionsanalysen für alle weiteren getesteten Endpunkte konnte kein Beleg für eine Interaktion mit der „MCD Histologie“ festgestellt werden. Somit ist der beim SF-36 PCS festgestellte Beleg für eine Interaktion nicht konsistent über alle Endpunkte darstellbar und folglich nicht als Effektmodifikation zu werten.

4.3.1.3.5.3.2 FACIT-F – RCT

Tabelle 81: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität- FACIT-F/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC Auswertungskollektiv/N	Placebo+BSC Auswertungskollektiv/N
Alle Patienten	1,05 [0,62; 1,78] 0,8627	52/53	26/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest° = 0,7552			
< 65	1,048 [0,612; 1,793] 0,8641	50/51	24/24
≥ 65	0,70007 [0,042; 11,786] 0,8092	2/2	2/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,6797			
Ja	1,299 [0,498; 3,383] 0,5927	13/13	9/9
Nein	0,965 [0,511; 1,820] 0,9113	39/40	17/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest° = 0,8643			
0	1,005 [0,409; 2,471] 0,9913	22/22	10/10
1	0,934 [0,468; 1,863] 0,8460	23/24	16/16
2	NA	7/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest° = 0,5288			
Männlich	1,133 [0,613; 2,093] 0,6912	30/30	22/22
Weiblich	0,726 [0,208; 2,534] 0,6151	22/23	4/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest° = 0,9843			
Hyalin vaskulär	1,112 [0,421; 2,936] 0,8310	17/18	8/8
Gemischt	1,051 [0,481; 2,300] 0,9003	22/22	13/13

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC Auswertungskollektiv/N	Placebo+BSC Auswertungskollektiv/N
Plasmazytär	0,909 [0,309; 2,673] 0,8620	13/13	5/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,4384			
Ja	0,908 [0,470; 1,754] 0,7741	29/29	17/17
Nein	1,368 [0,543; 3,446] 0,5063	23/24	9/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest° = 0,3173			
Weiß	1,739 [0,73008; 4,094] 0,2056	18/19	12/12
Asiatisch	0,73005 [0,339; 1,593] 0,4354	27/27	11/11
Anders	1,025 [0,187; 5,616] 0,9771	7/7	3/3
Region: p-Wert des Interaktionstest° = 0,7112			
Europa	1,360 [0,487; 3,800] 0,5573	12/13	8/8
Asien	0,763 [0,352; 1,656] 0,4943	26/26	11/11
Lateinamerika	2,303 [0,217; 24,441] 0,4889	4/4	2/2
Nordamerika	1,370 [0,425; 4,415] 0,5985	10/10	5/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität /FACIT-F“ zeigt sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion der Subgruppenmerkmale. Somit wird keine Subgruppe als Effektivitätsmodifikator gewertet (Tabelle 81).

4.3.1.3.5.3.3 MCD-SS – RCT

Tabelle 82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität-MCD-SS/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC Auswertungskollektiv/N	Placebo+BSC Auswertungskollektiv/N
Alle Patienten	1,37 [0,72; 2,63] 0,3372	51/53	26/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest° = 0,9877			
< 65	1,160 [0,604; 2,229] 0,6553	49/51	24/24
≥ 65	NA	2/2	2/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,9284			
Ja	1,446 [0,465; 4,495] 0,5238	12/13	9/9
Nein	1,401 [0,627; 3,128] 0,4110	39/40	17/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest° = 0,9203			
0	1,424 [0,445; 4,561] 0,5518	22/22	10/10

1	1,226 [0,545; 2,757] 0,6230	23/24	16/16
2	NA	6/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest° = 0,2306			
Männlich	1,624 [0,754; 3,498] 0,2154	30/30	22/22
Weiblich	0,688 [0,193; 2,461] 0,5655	21/23	4/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest° = 0,1183			
Hyalin vaskulär	0,535 [0,185; 1,550] 0,2494	17/18	8/8
Gemischt	2,419 [0,790; 7,408] 0,1219	21/22	13/13
Plasmazytär	1,465 [0,400; 5,370] 0,5647	13/13	5/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest° = 0,9646			
Ja	1,385 [0,616; 3,115] 0,4307	28/29	17/17
Nein	1,215 [0,396; 3,731] 0,730031	23/24	9/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest° = 0,9206			
Weiß	1,536 [0,523; 4,508] 0,4344	17/19	12/12
Asiatisch	1,289 [0,498; 3,338] 0,6012	27/27	11/11
Anders	0,742 [0,14001; 3,894] 0,7241	7/7	3/3
Region: p-Wert des Interaktionstest° = 0,4202			
Europa	3,517 [0,722; 17,129] 0,1194	11/13	8/8
Asien	1,139 [0,436; 2,974] 0,7904	26/26	11/11
Lateinamerika	0,975 [0,087; 10,976] 0,9834	4/4	2/2
Nordamerika	0,514 [0,14006; 1,807] 0,2992	10/10	5/5
KI = Konfidenzintervall NA = Nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität MCD-SS“ weist die Subgruppe „MCD Histologie“ einen p-Wert von 0,1183 auf. Bei einem p-Wert von 0,1183 besteht ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppenausprägungen. Demnach wäre die Subgruppe „MCD Histologie“ als möglicher Effektmofifikator anzusehen (Tabelle 82).

Es ist davon auszugehen, dass der Einfluss der Subgruppe „MCD Histologie“ aufgrund ihres geringen Stichprobenumfangs zufallsbedingt ist und damit eine rein quantitative Interaktion darstellt, die nicht klinisch relevant ist.

4.3.1.3.5.4 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE des NCI-CTCAE Grades \geq 3/ ITT Population (verblindete Behandlungsphase)

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
Alle Patienten	0,77 [0,30; 1,96] 0,5800	25/53	14/26
Alter: p-Wert des Interaktionstest = 0,4500			
< 65	0,89 [0,34; 2,35] 0,8100	24/51	12/24

Subgruppe	Odds Ratio [95% KI] p-Wert	Siltuximab+BSC n/N	Placebo+BSC n/N
≥ 65	0,20 [0,00; 8,82] 0,4000	1/2	2/2
Corticosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,6700			
Ja	0,5800 [0,10; 3,40] 0,5500	7/13	6/9
Nein	0,92 [0,29; 2,87] 0,8900	18/40	8/17
ECOG Status : p-Wert des Interaktionstest = 0,3900			
0	1,33 [0,2700; 6,65] 0,7300	8/22	3/10
1	0,54 [0,1400; 2,03] 0,3600	13/24	11/16
2	NA	4/7	0/0
Geschlecht: p-Wert des Interaktionstest = 0,4400			
Männlich	0,88 [0,29; 2,63] 0,8100	14/30	11/22
Weiblich	0,31 [0,03; 3,39] 0,3300	11/23	3/4
MCD Histologie durch unabhängige Bewertung: p-Wert des Interaktionstest = 0,6000			
Hyalin vaskulär	0,33 [0,05; 2,12] 0,2400	9/18	6/8
Gemischt	1,11 [0,2700; 4,51] 0,8900	9/22	5/13
Plasmazytär	0,78 [0,10; 6,32] 0,8100	7/13	3/5
Systemische Therapie vor Studienbeginn: p-Wert des Interaktionstest = 0,6800			
Ja	0,63 [0,19; 2,09] 0,4500	12/29	9/17
Nein	0,95 [0,20; 4,41] 0,9400	13/24	5/9
Ethnie: p-Wert des Interaktionstest = 0,9200			
Weiß	0,69 [0,15; 3,10] 0,6300	11/19	8/12
Asiatisch	1,03 [0,24; 4,41] 0,9700	10/27	4/11
Anders	0,67 [0,04; 11,29] 0,7800	4/7	2/3
Region: p-Wert des Interaktionstest = 0,8200			
Europa	1,35 [0,21; 8,62] 0,7500	9/13	5/8
Asien	0,93 [0,21; 4,03] 0,9200	9/26	4/11
Lateinamerika	0,33 [0,0100; 11,94] 0,5500	1/4	1/2
Nordamerika	0,38 [0,03; 4,71] 0,4500	6/10	4/5
n= Anzahl an Patienten KI = Konfidenzintervall NA = nicht auswertbar			

Für den untersuchten Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ zeigt sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion der Subgruppenmerkmale. Somit wird keine Subgruppe als Effektmodifikator gewertet (Tabelle 83).

Auf eine Subgruppenanalyse des Endpunkts „Gesamtrate aller Unerwünschten Ereignisse“ wurde verzichtet, da mit der Ausnahme eines Patienten im Placebo-Arm bei allen eingeschlossenen Patienten Unerwünschte Ereignisse auftraten. Weitere Subgruppenanalysen im Bezug auf Unerwünschte Ereignisse wurden aufgrund der geringen Fallzahlen und Ereignisraten nicht durchgeführt.

4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten für die Indikation Erwachsene Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (Multicentric Castleman`s Disease, MCD), die HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-negativ und HHV8 (humanes Herpesvirus-8)-negativ sind, ***basiert auf der randomisierten, placebokontrollierten Phase II Studie MCD2001 mit 79 Patienten.***

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studie MCD2001. In die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Studie wurden insgesamt 79 Patienten mit neu diagnostizierter oder vorbehandelter MCD eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Siltuximab:Placebo). Bei dauerhaftem Ansprechen über den Zeitpunkt der primären Analyse hinaus konnten Siltuximab-Patienten in die Nachbeobachtungsstudie MCD2002 übergehen. Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden nur die Daten aus der verblindeten Studienphase der MCD2001 verwendet. Es wurden keine das Verzerrungspotential negativ beeinflussenden Faktoren identifiziert, womit das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studie als niedrig zu bewerten ist.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 422 Tage. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Überlebenskurven zu Beginn separieren und danach jedoch einige Zeit parallel verlaufen. Nach etwa 400 Tagen ist ein deutlicher Vorteil zugunsten von Siltuximab zu sehen. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht konstant über weitere 500 Tage bis zum Ende der Beobachtungszeit und beläuft sich auf etwa 20 Prozentpunkte im Anteil der Überlebenden. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht erreicht, doch deuten Prognosen, die anhand des Kurvenverlaufs getroffen werden können, darauf hin, dass durch Siltuximab eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden kann. Zwei Patienten in der Placebo-Gruppe verstarben während der verblindeten Studienphase. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 100% in der Siltuximab-Gruppe und 92% in der Placebo-Gruppe. Der numerische Vorteil liegt also auf Seiten einer Behandlung mit Siltuximab. Während der Nachbeobachtungsphase verstarben vier weitere Patienten, jeweils zwei Patienten in der Placebo- und der Siltuximab-Gruppe.

Morbidität

Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR) oder vollständiges, dauerhafte Abklingen der Symptome (CR)

Das vollständige, dauerhafte Abklingen der Symptome (CR) erreichten 13 (24,5%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und kein Patient in der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab ($p=0,0495$). Das Odds Ratio beträgt 17,67 (95% KI [1,01; 309,98]). Das dauerhafte Abklingen der Symptome (CR+PR) wurde bei 30 (56,6%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 5 (19,2%) Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,0030$). Das Odds Ratio von 5,48 (KI = [1,79; 16,73]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit ein dauerhaftes Abklingen der Symptome zu erreichen unter Siltuximab mehr als 5-mal so hoch ist wie unter Placebo.

Die MCD und ihre Symptome haben einen tiefgreifenden, negativen Einfluss auf die kognitiven, physischen, emotionalen und sozialen Kompetenzen des Patienten und seine Fähigkeit den Alltag alleine zu bewältigen (Vernon et al., 2009). Auch in der Studie MCD2001 war zu beobachten, dass ausnahmslos alle MCD-Patienten von mindestens einem Symptom oder Anzeichen der Erkrankung betroffen waren. In mehr als 77% der Fälle lagen bei den Patienten vier oder mehr Symptome gleichzeitig vor (Tabelle 22). Das Abklingen der Symptome beruht ausschließlich auf patientenrelevanten Symptomen. Um zu veranschaulichen welche Gruppen an Symptomen unter der Behandlung mit Siltuximab besonders stark zurückgegangen sind, wurden 34 Symptome, die typischerweise in Zusammenhang mit MCD auftreten in folgende Kategorien unterteilt:

1. Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten
2. Autoimmunphänomene

3. Flüssigkeitsretention
4. Neuropathische Symptome
5. Erkrankungen der Haut

Ein vollständiges, dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR) wurde definiert als eine 100%ige Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik, ein partielles (PR) Abklingen als eine mindestens 50%ige Reduktion dieser. Die zugrunde gelegten Symptome waren alle ausnahmslos direkt relevant für den Patienten.

Abbildung 16 veranschaulicht die Effektivität von Siltuximab in Hinblick auf das Abklingen der Symptome bei den ansprechenden Patienten (CR+PR).

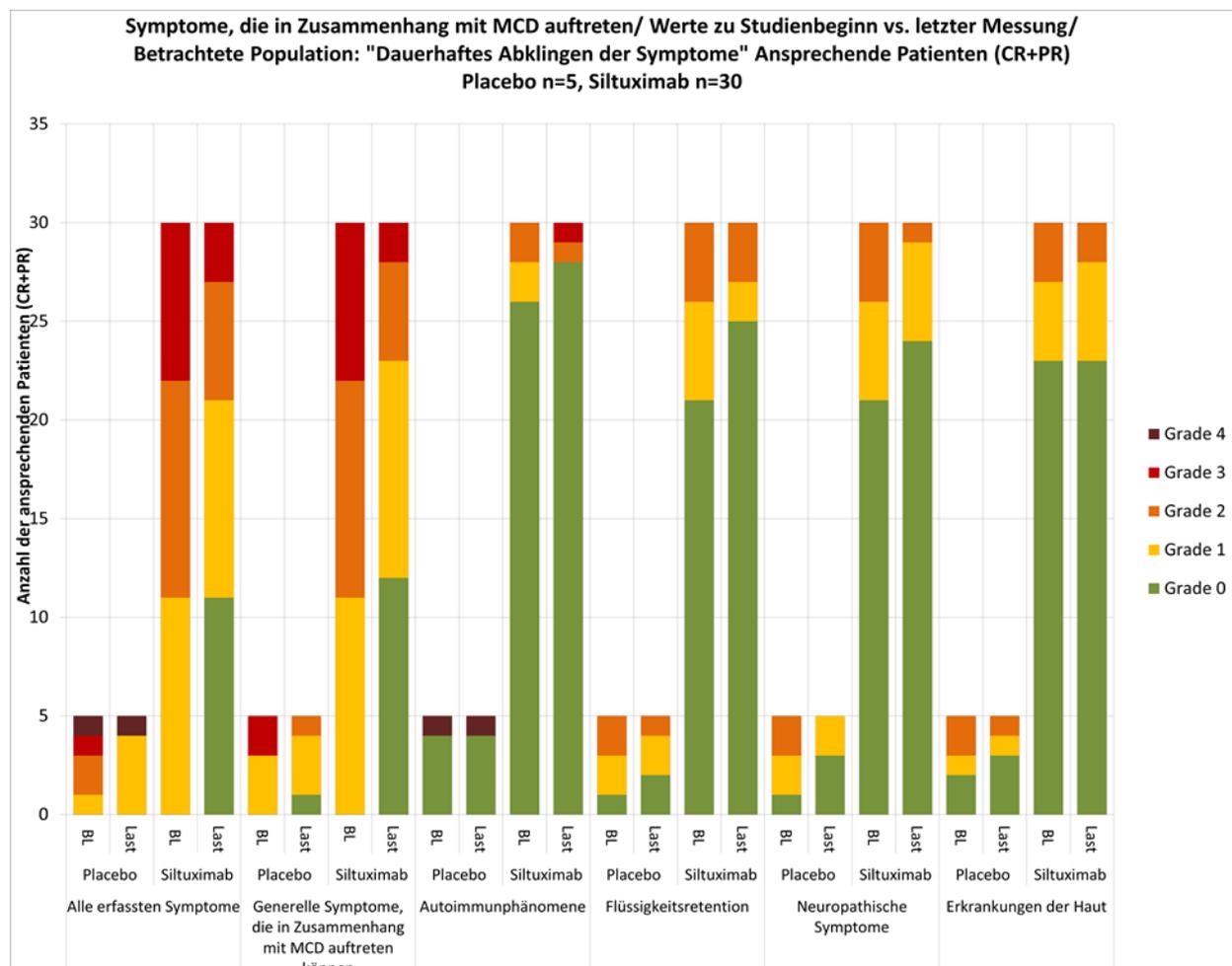


Abbildung 16: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

Die Symptome wurden mittels der NCI-CTCAE Richtlinie zur Schweregradeinteilung bewertet. Je höher der Schweregrad, desto stärker sind die Symptome, wobei der Patient bei Grad 0 keine Symptome verspürt. Der Vorteil einer Behandlung mit Siltuximab wird nicht nur in der Anzahl der ansprechenden Patienten deutlich (30 vs. 5), sondern auch wenn man sich die Verbesserung der Symptome betrachtet, die in allen fünf erfassten Kategorien zu erkennen ist. Die Häufigkeit an Symptomen des NCI-CTCAE Grades 0 konnte, über alle erfassten Symptome hinweg, von 0% bei Studienbeginn auf 37% (Tabelle 23) zum Zeitpunkt der letzten Messung gesteigert werden. Auch die Symptome der NCI-CTCAE Grade 1,2 und 3 konnten gesenkt werden.

Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome (CR+PR) und dauerhaften vollständigen Abklingens der Symptome (CR)

Die mittlere Dauer des dauerhaften und vollständigen Abklingens (CR) in der Siltuximab-Gruppe betrug 418 Tage (SD = 168). In der Placebo-Gruppe hat kein Patient diesen Endpunkt erreicht. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 11 der 13 ansprechenden Patienten zensiert, da das Ansprechen noch anhielt. Die mittlere Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) betrug in der Siltuximab-Gruppe 438 Tage (SD = 185) und in der Placebo-Gruppe 298 Tage (SD = 103). Sie überstieg bei Weitem das durch die Definition der Endpunkte geforderte Anhalten von mindestens 18 Wochen. Es ergibt sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz von 139 Tagen (95% KI = [75,5; 202,7], $p \leq 0,0001$) zugunsten der Behandlung mit Siltuximab. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 25 der 30 ansprechenden Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 3 der 5 Patienten in der Placebo-Gruppe zensiert, da das Ansprechen noch anhielt.

Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) und dauerhaften vollständigen Abklingen der Symptome (CR)

Die mediane Zeit bis zum dauerhaften und vollständigen Abklingen (CR) betrug 105 Tage in der Siltuximab-Gruppe. In der Placebo-Gruppe hat kein Patient vollständig angesprochen. Der numerische Vorteil liegt jedoch bei der Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC. Die mediane Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) betrug 33 Tage in der Siltuximab-Gruppe und 22 Tage in der Placebo-Gruppe. Es ergibt sich ein Hazard Ratio von $HR = 0,72$ (95% KI [0,03;1,89]) zugunsten von Siltuximab. Das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)

In der Auswertung des vollständigen und partiellen dauerhaften Ansprechens (CR+PR) von Tumor und Symptomen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,0200$). In der Siltuximab-Gruppe erreichten 18 (33,9%) Patienten ein Dauerhaftes Ansprechen von Tumor

und Symptomen (CR+PR), während dies in der Placebo-Gruppe kein Patient erreichte. Das Odds Ratio von 27,62 (95% KI [1,59; 479,26]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit den primären Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ zu erreichen unter Siltuximab fast 28-mal so hoch ist wie unter Placebo.

Beim Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Er setzt sich zusammen aus den beiden Endpunkten „Dauerhaftes Abklingen der Symptome“ und „Ansprechen des Tumors“. Die Symptome wurden mittels der NCI-CTCAE Richtlinie zur Schweregradeinteilung bewertet. Je höher der Schweregrad, desto stärker sind die Symptome, wobei der Patient bei Grad 0 keine Symptome verspürt. Ein Vergleich zwischen den zu Studienbeginn aufgetretenen Symptomen mit denen zum Zeitpunkt der primären Analyse konnte eine deutliche Symptomverbesserung belegen. Während zu Beginn der Studie in der Population der ansprechenden Patienten noch kein Symptom des NCI-CTCAE Grades 0 bestand, wurde gegen Studienende ein Wert von 40% gemessen. Auch die Symptome des Grades 2 und 3 nahmen im Vergleich zum Studienbeginn deutlich ab (Tabelle 33). Abbildung 17 veranschaulicht die Effektivität von Siltuximab in Hinblick auf das Abklingen der Symptome bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation.

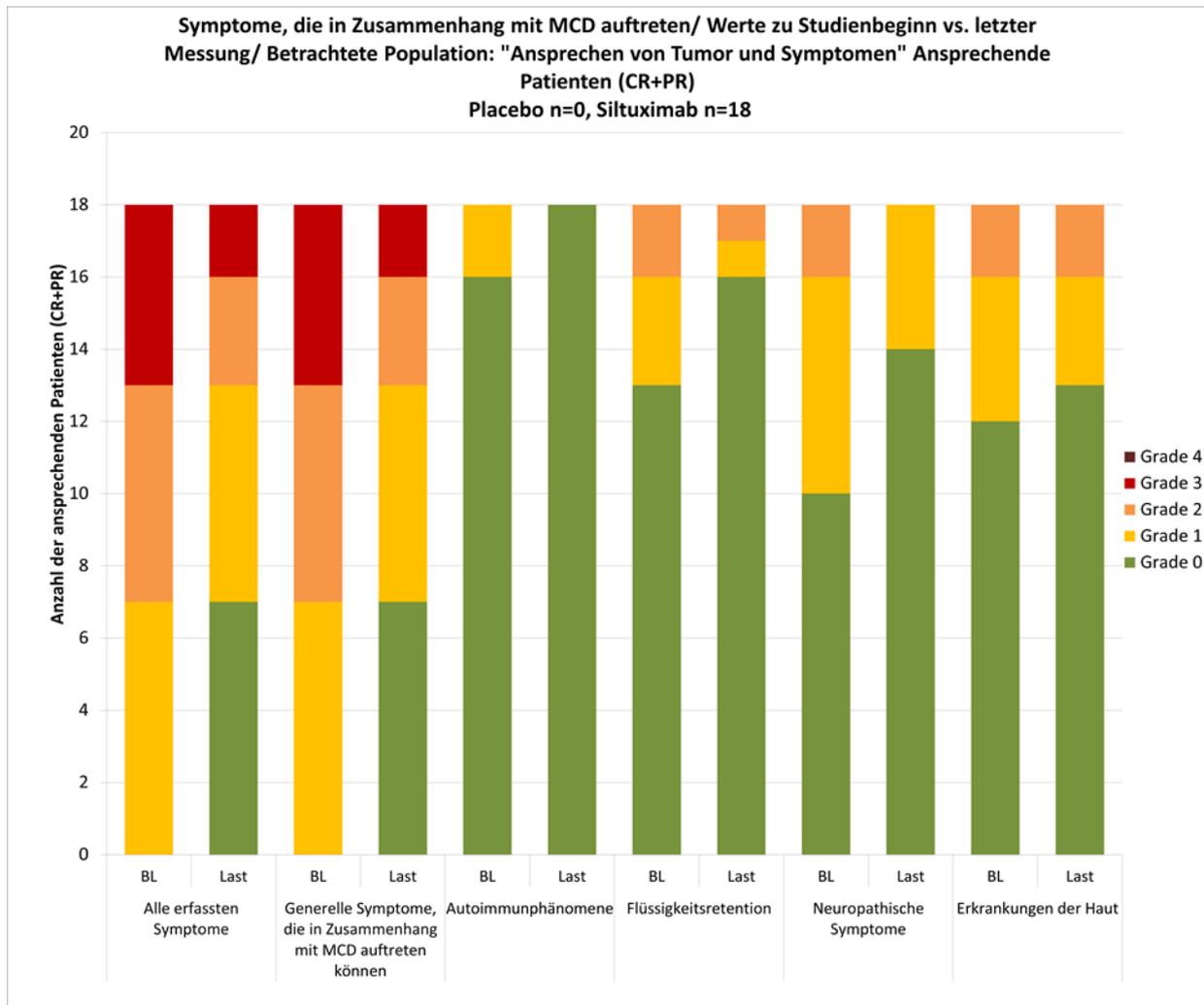


Abbildung 17: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung

Die gewonnenen Daten aus der Studie MCD2001 zeigen, dass mit einem Ansprechen des Tumors (CR+PR) auch gleichzeitig eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, wie z.B. Fatigue, Fieber, neuropathische Beschwerden und Nachtschweiß einhergeht. Zusätzlich prägen sich bei diesem Krankheitsbild die Tumore an der Hautoberfläche aus, so dass sie auch für den Patienten sichtbar sind. Durch das Schrumpfen dieser äußerlich sichtbaren Tumore kann der Patient auch den Tumorrückgang optisch nachvollziehen.

Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR)

In der Siltuximab-Gruppe konnte eine mittlere Dauer des Ansprechens von 366,2 Tagen (SD = 162,6) beobachtet werden. Sie überstieg bei Weitem das durch die Definition geforderte Anhalten von mindestens 18 Wochen. Da kein Patient in der Placebo-Gruppe diesen Endpunkt erreicht hat, konnte hier keine mittlere Differenz der Dauer des Ansprechens

von Tumor und Symptomen (CR+PR) angegeben werden. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten für 19 von den 20 ansprechenden Patienten aufgrund des anhaltenden Ansprechens zensiert. Durch Siltuximab wird ein nachhaltiges Ansprechen von Tumor und Symptomen erreicht.

Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)

Für die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) zeigte sich für die ansprechenden Patienten in der Siltuximab-Gruppe eine mediane Zeit von 155 Tagen. In der Placebo-Gruppe wurde der Endpunkt nicht erreicht, so dass kein Hazard Ratio berechnet werden kann.

Ansprechen des Tumors (CR+PR)

Ein Ansprechen des Tumors (CR+PR) (in Form einer möglichst tiefgehenden Remission) zeigten 20 (37,7%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 1 (3,8%) Patient in der Placebo-Gruppe. Dementsprechend lag die Ansprechrates unter der Behandlung mit Siltuximab bei 37,7% und belief sich unter Placebo nur auf 3,8%. Es kann ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung von Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC ($p=0,0100$) gezeigt werden. Das Odds Ratio von 15,15 (95% KI [1,90; 120,62]) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen des Tumors (CR+PR) zu erreichen unter einer Siltuximab-Therapie mehr als 15-mal so hoch ist wie unter Placebo. Der einzige Patient in der Vergleichsgruppe, der ein partielles Ansprechen aufwies, konnte nicht auf den primären (Wirksamkeits-) Endpunkt angerechnet werden, da eine symptomatische Progression vor der Bestätigung des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen stattfand.

Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)

Die mittlere Dauer des Ansprechens lag in der Siltuximab-Gruppe bei 354 Tagen ($SD = 177$) und in der Placebo-Gruppe bei 70 Tagen. Sie überstieg bei Weitem das durch die Definition geforderte Anhalten von mindestens 18 Wochen. Da in der Placebo-Gruppe lediglich ein Patient den Endpunkt erreicht hat, kann aufgrund der fehlenden Streuung keine mittlere Differenz berechnet werden.

Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR)

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) lag in der Siltuximab-Gruppe bei 155 Tagen. Da in der Placebo-Gruppe lediglich ein Patient (65 Tage) diesen Endpunkt erreichte, kann keine statistisch signifikante Aussage über diesen Endpunkt getroffen werden ($HR=0,16$ (95% KI [0,01; 1,56], $p=0,1158$).

Versagen der Behandlung

Während der verblindeten Studienlaufzeit brachen 37,7% (n=20) der Siltuximab Patienten und 61,5% (n=16) der Placebo Patienten die Therapie mit der Studienmedikation ab. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber Placebo+BSC (p= 0,0488). Es ergibt sich ein Odds Ratio von 0,38 (95% KI [0,1400; 0,9950]).

Zeit bis zum Versagen der Behandlung

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 422 Tage (55-1051 Tage). Zum Zeitpunkt der Analyse waren die Daten bezüglich des Endpunkts „Zeit bis zum Versagen der Behandlung“ noch nicht reif. Die mediane Zeit bis zum Versagen der Behandlung wurde in der Siltuximab-Gruppe nicht erreicht und betrug 134 Tage in der Placebo-Gruppe. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Siltuximab+BSC gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo+BSC (p=0,0067). Es ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,40 (95% KI [0,20; 0,78]) zugunsten der Behandlung mit Siltuximab während der verblindeten Behandlungsphase. Das Risiko der Patienten, die mit Siltuximab behandelt werden, ein Versagen der Behandlung zu erleiden ist also im Vergleich zu Placebo um etwa 60% reduziert.

Absetzen der Corticosteroide

Von den 53 Patienten, die in die Siltuximab-Gruppe eingeschlossen wurden, erhielten 13 Patienten zu Studienbeginn eine Corticosteroid-Behandlung. Bei 4 (30,8%) Patienten wurde diese Therapie abgebrochen. In der Vergleichsgruppe erhielten 9 von insgesamt 26 Patienten eine Behandlung mit Corticosteroiden, die von 1 Patienten (11,1%) abgebrochen wurde. Damit weist der Endpunkt „Abbruch der Corticosteroid-Behandlung“ mit einem Odds Ratio von 3,56 (95% KI [0,33; 38,78]) und einem p-Wert von 0,3000 einen numerischen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab auf. Aufgrund des guten Ansprechens der Behandlung durch Siltuximab konnten mehr Patienten ihre Corticosteroid-Behandlung beenden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MCD2001 kamen insgesamt drei Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Einsatz:

- SF-36v2
- FACIT-F v4
- krankheitsspezifischer MCD-SS

Bei allen drei Fragebögen lag die Rücklaufquote über 80%, so dass eine Auswertung der Daten möglich ist und ein repräsentativer Rückschluss auf die untersuchte Population gezogen werden kann.

- SF-36 Mental Component Score (MCS): 34 (68%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe erreichten eine Verbesserung ihres Gesamtwertes von mindestens fünf Punkten, in der Placebo-Gruppe waren es lediglich 9 (34,6%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der fünf Punkte Verbesserung betrug 104 Tage in der Siltuximab-Gruppe und fast 302 Tage in der Placebo-Gruppe. Diese Unterschiede fallen mit einer Signifikanz von $p=0,0130$ zugunsten der Behandlung mit Siltuximab aus. Das Hazard Ratio beläuft sich auf 2,41 (95% KI [1,14; 5,10]). Unter einer Siltuximab-Therapie ist es also 2,4-mal wahrscheinlicher eine Verbesserung von mindestens fünf Punkten zu erlangen.
- SF-36 Physical Component Score (PCS): 24 Patienten (48%) in der Siltuximab-Gruppe und 8 Patienten (30,8%) in der Placebo-Gruppe konnten ihren PCS Gesamtwert um fünf Punkte verbessern. Die mediane Zeit bis zum Erreichen dieser Verbesserung betrug 420 Tage unter der Behandlung mit Siltuximab und wurde unter Placebo nicht erreicht. Die Ergebnisse zeigen also einen numerischen Vorteil zugunsten von Siltuximab.
- FACIT-F: 41 Patienten (79%) in der Siltuximab-Gruppe und 21 Patienten (81%) in der Placebo-Gruppe erreichten eine Verbesserung des FACIT-F Wertes um mindestens 3 Punkte. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten. Selbiges gilt für die mediane Zeit bis eine Verbesserung um mindestens drei Punkte eintrat. Sie betrug 15 Tage in der Siltuximab-Gruppe 22 Tage in der Placebo-Gruppe. Das Hazard Ratio wurde mit 1,05 (95% KI = [0,62;1,78] $p=0,8627$) berechnet.
- MCD-SS (Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale = MCD-SS): 32 (63%) Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 13 (50%) Patienten in der Placebo-Gruppe erreichten eine Verbesserung ihres MCD-Gesamtwertes von mindestens einem Punkt. Die mediane Zeit bis zum Erreichen dieser Verbesserung, betrug 85 Tage unter Siltuximab-Behandlung und 262 Tage unter Placebo. Es zeigt sich somit ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab. Das Hazard Ratio wurde mit 1,37 berechnet (95% KI = [0,72; 2,63]) $p=0,3372$

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate aller UE war trotz der Tatsache, dass die Dauer der Behandlung unter Siltuximab etwa doppelt so lange durchgeführt wurde wie die Therapie mit Placebo zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (keine statistische Signifikanz).

In den Ereignissen „UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ (OR=0,77 95% KI [0,30; 1,96]), „UE die zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo führten“ (OR=0,47 95% KI [0,17; 1,30]) und „UE, die zum Tode führten“ (OR=0,16 95% KI [0,0100; 4,04]) zeigt sich sogar ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Siltuximab+BSC.

Die Ereignisse „Gesamtrate aller UE“ (OR=6,29 [0,25; 159,94]), „Gesamtrate aller SUE“ (OR=1,28 [0,36; 4,55]), „SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 “ (OR=1,28 [0,36; 4,55]), „UE die eine Handlung zum Therapieabbruch von Siltuximab oder Placebo erforderten“ (OR=1,66 [0,53; 5,20]), fielen zu Ungunsten der Siltuximab+BSC Behandlung aus. Die beobachteten Effekte sind allerdings bei keinem aufgetretenen UE signifikant.

Tabelle 84 fasst alle Ergebnisse der Studie MCD2001 auf Endpunktebene zusammen.

Tabelle 84: Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt der Studie MCD2001 (verblindete Behandlungsphase)

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Subgruppenanalysen:

Für die Subgruppen „systemische Therapie vor Studienbeginn“, „Alter“, „ECOG Status“ und „MCD Histologie“ lagen für unterschiedliche Endpunkte Hinweise auf eine Effektmodifikation bei der Kombinationstherapie mit Siltuximab vor (p-Werte der Interaktionstests von 0,0900 bis 0,1735). Für die Subgruppe MCD Histologie lag für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen anhand des SF-36 PCS ein Beleg für eine Effektmodifikation vor. Mit Ausnahme der Subgruppe MCD-Histologie handelte es sich um gleichgerichtete Effekte bei den Subgruppenanalysen. Zudem ließen sich die Ergebnisse nicht durchgängig bestätigen.

Insgesamt gesehen sollten die Interaktions-Analysen mit Zurückhaltung betrachtet werden, da in den meisten Subgruppen nur sehr kleine Fallzahlen vorliegen und die Ergebnisse zufällig bzw. mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Grundsätzlich steigt mit der Anzahl der getesteten Subgruppen die Wahrscheinlichkeit, dass eine oder mehrere Subgruppen ein abweichendes Ergebnis von der Gesamtauswertung zeigen. Um auszuschließen, dass es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt, wäre eine medizinische Rationale für ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie notwendig. Diese liegt für die Subgruppen in der MCD2001 nicht vor.

Es ist davon auszugehen, dass der Einfluss der Subgruppen aufgrund des geringen Stichprobenumfangs zufallsbedingt ist und damit eine rein quantitative Interaktion ohne klinische Relevanz darstellt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)
<Studie 1>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Es liegen keine nicht randomisierten Studien vor.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es liegen keine nicht randomisierten Studien vor.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es liegen keine nicht randomisierten Studien vor.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es liegen keine nicht randomisierten Studien vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegen keine nicht randomisierten Studien vor.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Es liegen keine nicht randomisierten Studien vor.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen hinzugezogen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen hinzugezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen hinzugezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen hinzugezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen hinzugezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen hinzugezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen hinzugezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Siltuximab handelt es sich um ein Arzneimittel für das eine Zulassung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt wurde. Die Anerkennung als Arzneimittel für seltene Leiden für die Behandlung der Castleman-Erkrankung 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 (§ 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, 2014).

Für den zusätzlichen datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie berücksichtigt, Studie MCD2001. Sie vergleicht, doppelblind und randomisiert, die Intervention Siltuximab+BSC mit der Vergleichstherapie Placebo+BSC.

Bei der eingeschlossenen RCT MCD2001 handelt es sich um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib gemäß der vom G-BA vorgenommene Klassifizierung der Evidenzstufen (§ 11 2. Kapitel 3 der VerfO). RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. In der Studie MCD2001 konnten keine methodischen Mängel oder weitere das Verzerrungspotential negativ beeinflussenden Faktoren identifiziert werden. Demnach verfügt die MCD2001 über ein niedriges Verzerrungspotential.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Mortalität

Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Überlebenskurven zu Beginn separieren und danach jedoch einige Zeit parallel verlaufen. Nach etwa 400 Tagen ist ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Siltuximab zu sehen. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven besteht konstant über weitere 500 Tage bis zum Ende der Beobachtungszeit und beläuft sich auf etwa 20 Prozentpunkte im Anteil der Überlebenden. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht erreicht, doch deuten Prognosen, die anhand des Kurvenverlaufs getroffen werden können, darauf hin, dass durch Siltuximab eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht werden kann. Für die Patienten mit MCD steht damit erstmals ein wirkungsvolles und im Verhältnis zu Placebo nebenwirkungsarmes Arzneimittel zur Verfügung, das neben einer signifikanten Reduzierung der Symptome auch Auswirkung auf das Gesamtüberleben hat und damit die Behandlungschancen für diese Gruppe dramatisch verbessert.

Morbidität

Patienten, die an MCD erkrankt sind, haben einen sehr hohen Leidensdruck. 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). Auch leiden Patienten, neben der unangenehmen und nach außen sichtbaren Vergrößerung der Lymphknoten an vielen unterschiedlichen Symptomen. Diese Symptome sind oftmals systemisch auftretend und nachhaltig schwächend (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

Untersuchungen der Patienten aus der Studie MCD2001 haben gezeigt, dass alle Patienten an mindestens einem Symptom litten. In mehr als 77% (Tabelle 22) der Fälle wiesen diese sogar vier oder mehr Symptome gleichzeitig auf, wodurch der Alltag massiv und negativ beeinflusst wird. Des Weiteren wurde gezeigt, dass über 45% der in Zusammenhang mit MCD auftretenden Anzeichen und Symptome in der Studie MCD2001 einen NCI-CTCAE Schweregrad von 2 oder 3 hatten, was den hohen Leidensdruck der Patienten untermauert (Abbildung 7).

Der in der Studie MCD2001 erfasste Endpunkt vollständiges dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR) wurde von 13 Patienten in der Siltuximab-Gruppe und keinem Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht. Damit zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Siltuximab gegenüber Placebo. Das dauerhafte Abklingen der Symptome (CR+PR) wurde bei 30 Patienten in der Siltuximab-Gruppe und 5 Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht. Auch dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

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

1. Generelle Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten:
 - Müdigkeit
 - Hyperhidrose
 - Nachtschweiß
 - Fieber
 - Gewichtsverlust
 - Anorexie
 - Tumorschmerz
 - Dyspnoe
 - Pruritus
 - Unwohlsein
2. Autoimmunphänomene
 - Störung des Autoimmunsystems
 - Störung des Immunsystems
3. Flüssigkeitsretention
 - Geschwollene Glieder
 - Gesichtödem
 - Periorbitale Ödeme
 - Generalisierte Ödeme

- Lokalisierte Ödeme
 - Stammödem
 - Nackenödem
 - Pleuraerguss
 - Perikarderguss
 - Genitalödem
 - Kapillarlecksyndrom
 - Aszites
4. Neuropathische Symptome
- Periphere sensorische Neuropathie
 - Periphere motorische Neuropathie
 - Andere Störungen des Nervensystems
5. Erkrankungen der Haut
- Haut Hyperpigmentierung
 - Maculopapulärer Hautausschlag
 - Andere Hautirritationen
 - Papulopostulärer Hautausschlag
 - Hautausschlag/ Akne
 - Hautverhärtung
 - Purpura

Abbildung 18 veranschaulicht die Effektivität von Siltuximab in Hinblick auf das Abklingen der Symptome bei den ansprechenden Patienten (CR+PR).

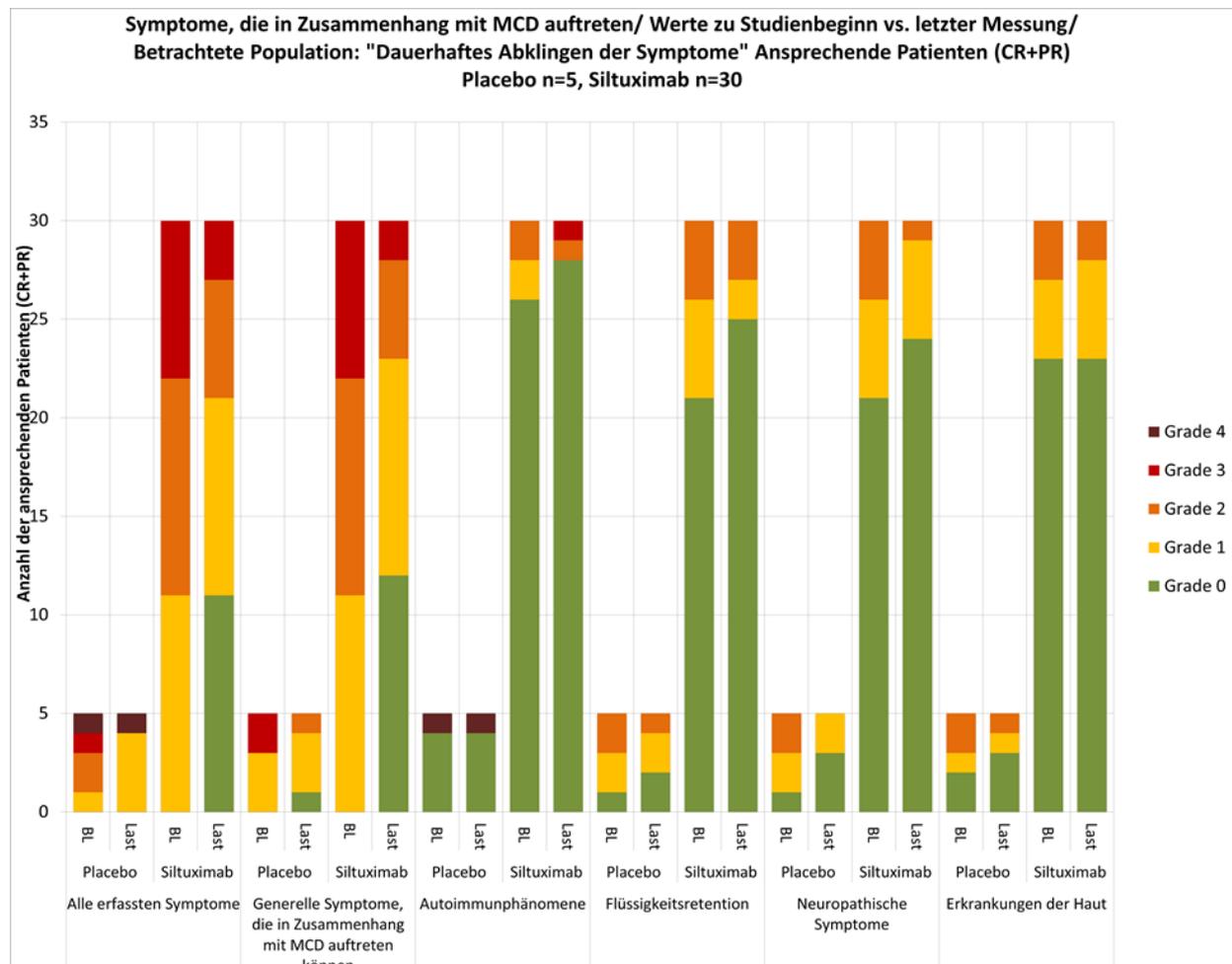


Abbildung 18: Darstellung der Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten, und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Abklingen der Symptome“)

Die Symptome wurden mittels der NCI-CTCAE Richtlinie zur Schweregradeinteilung bewertet. Je höher der Schweregrad, desto stärker sind die Symptome, wobei der Patient bei Grad 0 keine Symptome verspürt. Der Vorteil einer Behandlung mit Siltuximab wird nicht nur in der Anzahl der ansprechenden Patienten deutlich (30 vs. 5), sondern auch wenn man sich die Verbesserung der Symptome betrachtet, die in allen fünf erfassten Kategorien zu erkennen ist. Die Häufigkeit an Symptomen des NCI-CTCAE Grades 0 konnte, über alle erfassten Symptome hinweg, von 0% bei Studienbeginn auf 37% zum Zeitpunkt der letzten Messung gesteigert werden. Auch die Symptome der NCI-CTCAE Grade 1,2 und 3 konnten gesenkt werden (Tabelle 23).

Der Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)“ geht ebenfalls auf die Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten können, ein. Er kombinierte die Endpunkte „Dauerhaftes Abklingen der Symptome“ mit dem „Ansprechen auf den Tumor“ und wurde von 18 Patienten in der Siltuximab-Gruppe und keinem Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht. Die dauerhafte Ansprechrates von Tumor und Symptomen betrug dementsprechend 34% in der Siltuximab-Gruppe und 0% in der Kontroll-Gruppe. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Auch hier wurde eine Graphik erstellt, die die Symptomverbesserung bei den ansprechenden Patienten dieses Endpunkts darstellt (s. Abbildung 19).

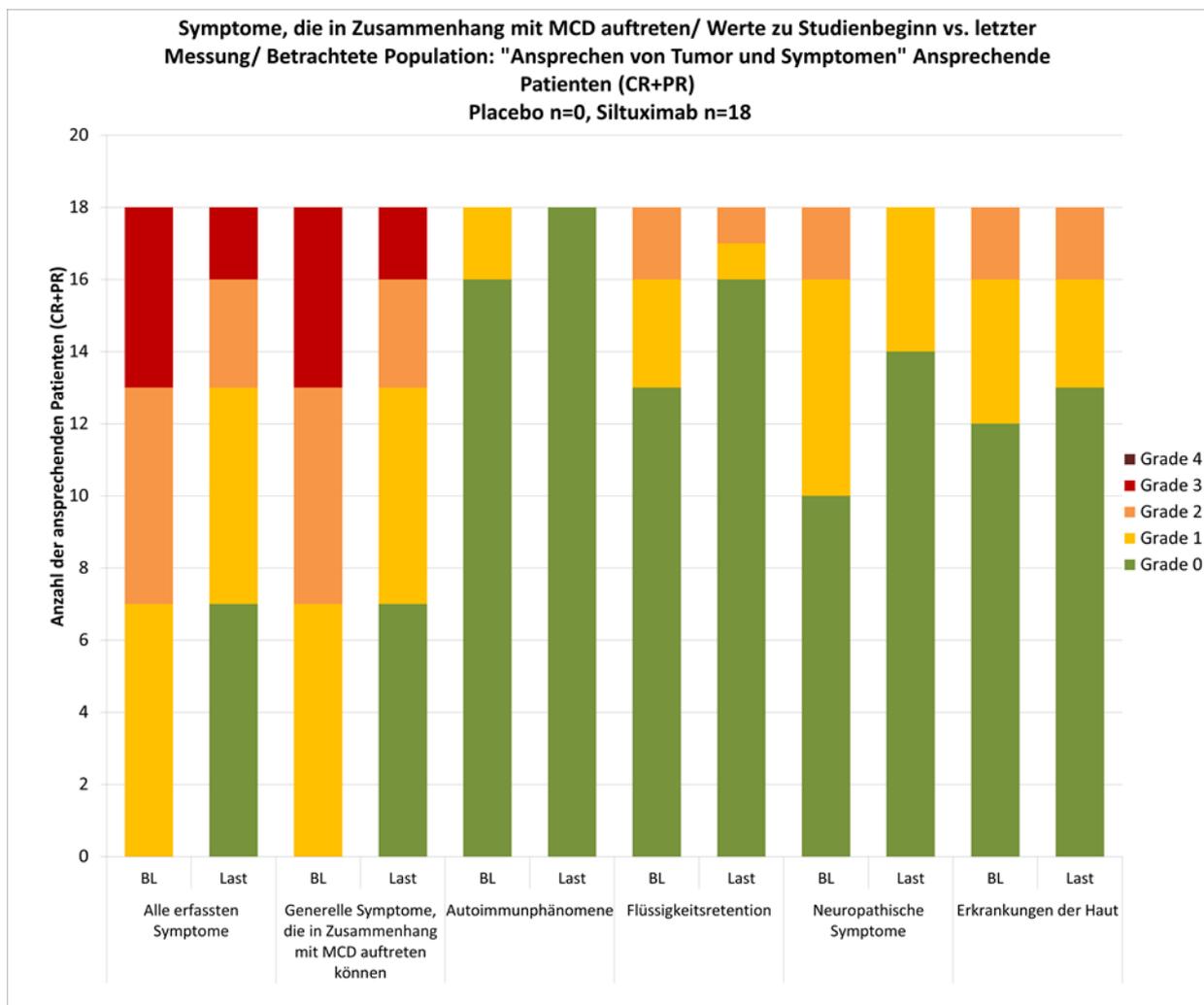


Abbildung 19: Darstellung der Symptome die in Zusammenhang mit MCD auftreten und deren Verbesserung bezogen auf die ansprechende Patientenpopulation von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der letzten Messung („Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“)

Ein Vergleich zwischen den zu Studienbeginn aufgetretenen Symptomen mit denen zum Zeitpunkt der primären Analyse in der ansprechenden Patientenpopulation konnte eine deutliche Symptomverbesserung in jeder der fünf gebildeten Kategorien belegen. Während zu

Beginn der Studie noch kein Symptom des NCI-CTCAE-Grades 0 bestand, wurde gegen Studienende ein Wert von 40% in den ansprechenden Patienten gemessen. Auch die Symptome des Grades 2 und 3 nahmen im Vergleich zum Studienbeginn deutlich ab (Tabelle 33).

Ebenso konnte mit dem kombinierten Endpunkt „Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen“ gezeigt werden, dass mit einem Ansprechen des Tumors auch gleichzeitig eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen einhergeht. Damit wird durch Siltuximab eine bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung des Gesundheitszustandes erreicht.

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

Bei beiden Endpunkten, die das dauerhafte Abklingen der Symptome untersuchten (kombiniert oder allein) konnte gezeigt werden, dass die mittlere Ansprechdauer deutlich über den per Definition erforderlichen 18 Wochen lag. Vielmehr lag die mittlere Ansprechdauer schon zum Zeitpunkt der primären Analyse bei über einem Jahr. Abbildung 20 verdeutlicht den positiven Effekt von Siltuximab in Bezug auf die Dauer der Symptomverbesserung.

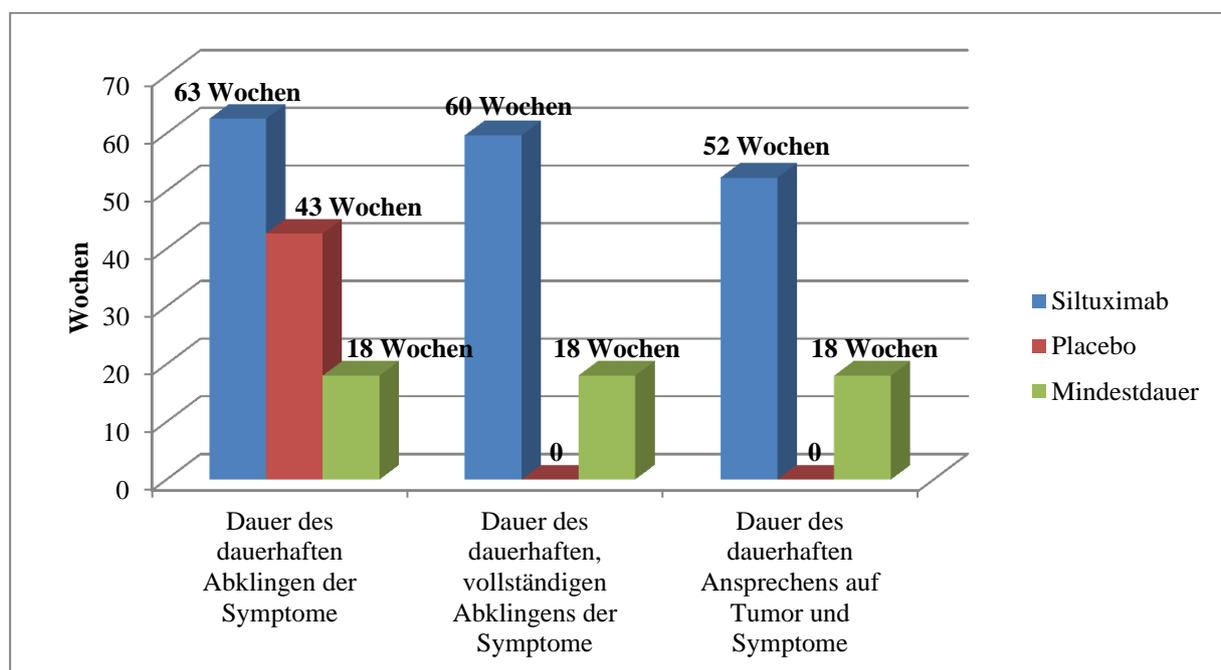


Abbildung 20: Dauer der Symptomverbesserung bei Patienten, die angesprochen haben
Zu berücksichtigen ist, dass die Daten vieler Patienten aufgrund ihres anhaltenden Ansprechens zum Zeitpunkt der Auswertung der Zensierung unterlagen und der reale Wert als deutlich höher angenommen werden kann.

Zusätzlich prägen sich bei diesem Krankheitsbild die Tumore an der Hautoberfläche aus, so dass sie auch für den Patienten sichtbar sind. Durch das Schrumpfen dieser äußerlich sichtbaren Tumore kann der Patient auch den Tumorrückgang optisch nachvollziehen. Dies ist ein weiterer, für den erkrankten Patienten positiver psychologischer Aspekt. Gegenüber der gesetzten Vergleichstherapie ist der medizinische Zusatznutzen bezogen auf das Ansprechen des Tumors (CR+PR) ebenfalls als erheblich einzustufen.

Ein weiterer Vorteil von Siltuximab besteht in dem statistisch signifikant geringeren Versagen der Behandlung. Darüber hinaus ist die Zeit bis zum Behandlungsversagen unter Siltuximab statistisch signifikant verlängert. Patienten können nicht nur länger, sondern auch effizienter behandelt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Untermauert wird diese Verbesserung in der Symptomatik durch Daten, die im Rahmen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden. Der validierte Fragebogen SF-36 MCS zeigt eine signifikante Verbesserung des mentalen Gesundheitszustandes der Patienten, wenn sie mit Siltuximab behandelt werden. Das ist damit zu begründen, dass die Patienten mit einem Medikament behandelt werden, das speziell für ihre Erkrankung entwickelt wurde und somit eine gezielte, effektive Behandlung möglich macht.

Unerwünschte Ereignisse

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Indikation MCD wurden bis heute keine Substanzen in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien getestet. Mit Siltuximab steht erstmalig ein Arzneimittel im Indikationsgebiet der MCD für erwachsene Patienten, die HIV- und HHV8- negativ sind, zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet in klinischen Studien nachgewiesen wurde.

Basierend auf den dargestellten Ergebnissen und den in Abschnitt 4.3.1.3 definierten patientenrelevanten Endpunkten ist die Einstufung des Zusatznutzens als erheblich gerechtfertigt. Das Verzerrungspotential in den patientenrelevanten Endpunkten kann als „niedrig“ eingestuft werden, so dass von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen ist.

Nach Abwägung der positiven und negativen Nutzenaspekte ist ein erheblichen Zusatznutzen infolge einer Siltuximab-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies folgt aus der Definition eines „erheblichen Zusatznutzens“ in der Verfo des G-BA. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt demnach vor, wenn „eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens“ (§ 5 (7),1 Kapitel 5 Verfo) erreicht wird. Eine solche Verbesserung liegt für die behandelten Patienten insbesondere vor, wenn eine langfristige

Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, sowie eine Verlängerung der Überlebensdauer vorliegen. Durch die Behandlung mit Siltuximab konnte erreicht werden, dass alle ansprechenden Patienten sowohl die Anzahl, als auch den Schweregrad ihrer Symptome deutlich verringern konnten. Bei beiden Endpunkten, die die Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome untersuchten, konnte gezeigt werden, dass die mittlere Ansprechdauer deutlich über den per Definition erforderlichen 18 Wochen lag nämlich je nach Endpunkt zwischen 52 und 63 Wochen. Der wahre Wert kann jedoch als noch höher angenommen werden, da viele der Patienten aufgrund ihres andauernden Ansprechens über den Zeitpunkt der primären Analyse hinaus zensiert wurden.

Die Nebenwirkungen durch die Behandlung lagen auf Placeboniveau.

Tabelle 94: Übersicht zum patientenrelevanten Zusatznutzen

Patientenrelevanter Endpunkt	Einstufung des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	Kein Zusatznutzen
Morbidität	
Dauerhaftes Abklingen der Symptome (CR+PR)	Erheblich OR = 5,48; 95% KI [1,79; 16,73]; p = 0,0030
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)	Erheblich OR = 27,62; 95% KI [1,59; 479,26]; p = 0,0200
Ansprechen des Tumors (CR+PR)	Erheblich OR = 15,15; 95% KI [1,90; 120,62]; p = 0,0100
Versagen der Behandlung	Gering OR = 0,38; 95% KI [0,1400; 0,9950]; p = 0,0488
Zeit bis zum Versagen der Behandlung	Beträchtlich OR = 0,40; 95% KI [0,20; 0,78]; p = 0,0067
Abbruch der Corticosteroidtherapie	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36 MCS	Beträchtlich HR = 2,41; 95% KI [1,14; 5,10]; p = 0,0130
SF-36 PCS	Kein Zusatznutzen
FACIT-F	Kein Zusatznutzen
MCD-SS	Kein Zusatznutzen
Nebenwirkungen	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Der Zusatznutzen gilt für Orphan Drugs durch das Gesetz (§35 a SGB V) als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist wie in diesem Modul hergeleitet als erheblich einzustufen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV- und HHV8-negativ sind	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Alle im vorliegenden Dossier ausgewerteten Endpunkte sind nach Überzeugung von Janssen-Cilag im Anwendungsgebiet von Siltuximab als patientenrelevant einzustufen. Ausführliche Begründungen für diese Einschätzung zum jeweiligen Endpunkt sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde die Zulassungsstudie „A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CNTO328 Plus Best Supportive Care in Multicentric Castleman's Disease CNTO328MCD2001“ (Janssen, 2013a) herangezogen, die in clinicaltrials.gov unter NCT01024036 zu finden ist (Bezeichnung im Dossier: MCD2001).

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 CELLA, D., ETON, D. T., LAI, J.-S., PETERMAN, A. H. & MERKEL, D. E. 2002. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24, 547-561.
- 2 CHESON, B. D., PFISTNER, B., JUWEID, M. E., GASCOYNE, R. D., SPECHT, L., HORNING, S. J., COIFFIER, B., FISHER, R. I., HAGENBEEK, A., ZUCCA, E., ROSEN, S. T., STROOBANTS, S., LISTER, T. A., HOPPE, R. T., DREYLING, M., TOBINAI, K., VOSE, J. M., CONNORS, J. M., FEDERICO, M. & DIEHL, V. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 25, 579-86.
- 3 CLEARE, A. J., HEAP, E., MALHI, G. S., WESSELY, S., O'KEANE, V. & MIELL, J. 1999. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet*, 353, 455-8.
- 4 CLINICALTRIALS.EU. 2014. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CNTO328 Plus Best Supportive Care in Multicentric Castleman's Disease* [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012380-34 [Accessed 13.05.2014].

- 5 CLINICALTRIALS.GOV. 2014. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CNTO328 Plus Best Supportive Care in Multicentric Castleman's Disease* [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01024036?term=NCT01024036&rank=1> [Accessed 13.05.2014].
- 6 EL-OSTA, H. E. & KURZROCK, R. 2011. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist*, 16, 497-511.
- 7 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.
- 8 GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2014. *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/#abschluss4> [Accessed 13.05.2014].
- 9 JANSSEN 2012a. Clinical Protocol: Protocol CNTO328MCD2001; Phase 2. Amendment 5. 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 JANSSEN 2012b. Clinical Study Report C0328T03, Phase I, A Phase 1 Study of Multiple Intravenous Administrations of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) in Subjects with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman's Disease.
- 11 JANSSEN 2013a. Clinical Study Report CNTO328MCD2001; Phase 2. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of CNTO 328 (Anti IL-6 Monoclonal Antibody) Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Subjects With Multicentric Castleman's Disease.
- 12 JANSSEN 2013b. Statistical Analysis Plan: 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.
- 13 JANSSEN. 2014a. *Fachinformation Sylvant 100/400 mg, Stand Juni 2014* [Online]. Available: www.fachinfo.de.
- 14 JANSSEN 2014b. Rücklaufquote des FACIT-F in der Studie MCD2001.
- 15 JANSSEN 2014c. Rücklaufquote des MCD-SS in der Studie MCD2001.
- 16 JANSSEN 2014d. Rücklaufquote des SF-36 in der Studie MCD2001.
- 17 MANSON, S. C., BROWN, R. E., CERULLI, A. & VIDAURRE, C. F. 2009. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory Medicine*, 103, 975-994.
- 18 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.
- 19 MORFELD, M., BULLINGER, M., NANTKE, J. & BRÄHLER, E. 2005. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Sozial- und Präventivmedizin*, 50, 292-300.

- 20 MUSKARDIN, T. W., PETERSON, B. A. & MOLITOR, J. A. 2012. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol*, 24, 76-83.
- 21 NORMAN, G. R., SLOAN, J. A. & WYRWICH, K. W. 2003. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*, 41, 582-92.
- 22 PHARMNET.BUND. 2014. 2009-012380-34 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 [Online]. Available: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Accessed 15.05.2014].
- 23 RATIOPHARM GMBH. 2001. *Fachinformation Prednison* [Online]. Available: www.fachinfo.de [Accessed 13.05.2014].
- 24 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.
- 25 ROCA, B. 2009. Castleman's Disease. A Review. *AIDS Rev*, 11, 3-7.
- 26 TESCHENDORF, B., VERNON, M., O'QUINN, S. & VAN RHEE, F. 2010a. Development and Content Validation of a Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale. *ISPOR 13th Annual European Congress*. Czech Republic.
- 27 TESCHENDORF, B., VERNON, M., O'QUINN, S. & VAN RHEE, F. 2010b. Development and content validation of a multicentric castlemans disease symptom scale. *Value in Health*, 13, A470
- 28 TOPS, M., VAN PEER, J. M., WIJERS, A. A. & KORF, J. 2006. Acute cortisol administration reduces subjective fatigue in healthy women. *Psychophysiology*, 43, 653-6.
- 29 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.
- 30 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*. New Orleans, Louisiana.
- 31 WARE, J. E., JR. 2000. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25, 3130-9.
- 32 WARE, J. E., JR. & SHERBOURNE, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30, 473-83.
- 33 WATERSTON, A. & BOWER, M. 2004. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncologica*, 43, 698-704.
- 34 WEBSTER, K., ODOM, L., PETERMAN, A., LENT, L. & CELLA, D. 1999. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) Measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. *Quality of life research*, 8 (7), 604.
- 35 WHO ICTRP. 2014. *A study of the safety and efficacy of CNTO328 in combination with best supportive care compared to best supportive care in patients with Multicentric Castleman's Disease* [Online]. Available:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012380-34-GB>

[Accessed 13.05.2014].

- 36 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.
- 37 YENNURAJALINGAM, S., FRISBEE-HUME, S., PALMER, J. L., DELGADO-GUAY, M. O., BULL, J., PHAN, A. T., TANNIR, N. M., LITTON, J. K., REDDY, A., HUI, D., DALAL, S., MASSIE, L., REDDY, S. K. & BRUERA, E. 2013. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 31, 3076-82.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.04.2014	
Zeitsegment	46 to Present	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	multicentric* castleman*.mp.	776
2	exp Giant Lymph Node Hyperplasia/	1962
3	MCD.mp.	2638
4	CNTO 328.mp.	24
5	multi* castle*.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	786
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4687
7	Siltuximab.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	43
8	CNTO 328.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	24
9	CNTO328.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	4
10	Sylvant.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	0
11	7 or 8 or 9 or 10	54
12	6 and 11	28

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.04.2014	
Zeitsegment	1988 to 2014 Week 14	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp angiofollicular lymph node hyperplasia/ or mult centri* castleman*.mp.	3498
2	MCD.mp.	3170
3	multizentrisch* Castleman.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
4	castleman.mp.	1023
5	1 or 2 or 3 or 4	6392
6	Siltuximab.mp. or exp siltuximab/	188
7	CNTO 328.mp.	146
8	CNTO328.mp.	16
9	Sylvant.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	0
10	6 or 7 or 8 or 9	258
11	5 and 10	44

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Wiley	
Datum der Suche	07.04.2014	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"Castleman" (Word variations have been searched)	11
2	Siltuximab	5
3	Sylvant	0
4	CNTO 328 or CNTO328	4
5	#2 or #3 or #4	5
6	#1 and #5	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Eine Suche nach weiteren Untersuchungen erfolgte nicht.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	14.05.2014
Suchstrategie	Siltuximab OR CNTO 328 OR CNTO328 [Intervention] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase]
Treffer	14

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	14.05.2014
Suchstrategie	Siltuximab [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] CNTO 328 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] CNTO328[Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
Treffer	4 AND 8 AND 8

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	14.05.2014
Suchstrategie	Siltuximab [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] CNTO 328 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status] CNTO328 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	28 records for 7 trials 43 records for 16 trials 35 records for 7 trials

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/AcceptDisclaimer#_DEFANCHOR__
Datum der Suche	14.05.2014
Suchstrategie	Siltuximab [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] CNTO 328 [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] CNTO328 [Active Substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] Siltuximab [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] CNTO 328 [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] CNTO328 [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	3 AND 0 AND 0 AND 3 AND 3 AND 0

Studienregister	Deutsches Krebsstudienregister
Internetadresse	http://www.studien.de/uebersicht.php
Datum der Suche	14.05.2014
Suchstrategie	Das Deutsche KrebsStudienRegister wird derzeit komplett überarbeitet. Dadurch sind Umfang und Funktionen des Registers stark eingeschränkt.
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es erfolgte keine Suche nach nicht randomisierten Studien.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Weitere Untersuchungen wurden nicht in die Suche eingeschlossen.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Volltexte gesichtet, da nach einem von 2 unabhängigen Reviewern durchgeführten Titel- und Abstractscreening alle durch die Recherche identifizierten Treffer ausgeschlossen werden konnten.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Suche eingeschlossen.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es erfolgte keine Suche nach weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die nachfolgend unter 13, 17, 31, 35, 61 und 64 aufgeführten Studien erfüllen nicht das Einschlusskriterium E5: Randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Clinical Trials, RCT). Alle anderen nachfolgend aufgeführten Studien erfüllen nicht das Einschlusskriterium E1 (Population = Erwachsene Frauen und Männer (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer MCD, die sowohl HIV- als auch HHV8-negativ sind) und wurden deshalb ausgeschlossen.

Clinicaltrials.gov:

1. NCT00841191

A Phase 1/2, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-Interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects With Solid Tumors

2. NCT01531998

An Open Label, Single-Arm, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Combination Treatment With Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone and Siltuximab (CNTO 328) in Subjects With Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy

3. NCT00385827

A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination With Mitoxantrone Versus Mitoxantrone in Subjects With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC)

4. NCT00311545

A Phase II Study of CNTO 328, A Monoclonal Antibody Against Interleukin-6 (IL-6), In Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer

5. NCT00911859

A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and VELCADE-Melphalan-Prednisone Compared With VELCADE-Melphalan-Prednisone for the Treatment of Previously Untreated Multiple Myeloma

6. NCT00402181

A Phase 2 Multicenter Study of CNTO 328 (Anti IL-6 Monoclonal Antibody) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

7. NCT00401843

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade Versus Velcade Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

8. NCT00265135

A Phase I/II Study of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma

9. NCT01266811

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

10. NCT00433446

A Phase II Study of CNTO 328, A Monoclonal Antibody Against Interleukin-6 (IL-6), in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer

11. NCT01513317

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Comparing Siltuximab Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Anemic Subjects With International Prognostic Scoring System Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome

12. NCT01484275

A Phase 2, Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects With High-risk Smoldering Multiple Myeloma

13. NCT01400503

An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Siltuximab in Subjects With Multicentric Castleman's Disease

Clinicaltrialsregister.eu

Siltuximab [Intervention]

AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]

14. EudraCT number: 2011-001735-22

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

15. EudraCT number: 2011-000261-12

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Comparing Siltuximab Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Anemic

Subjects with International Prognostic Scoring System Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome

16. EudraCT number: 2009-017237-22

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

17. EudraCT Number: 2010-022837-27

An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment with Siltuximab in Subjects with Multicentric Castleman's Disease

CNTO 328 [Intervention]

AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]

18. EudraCT number: 2008-005180-33

A Phase 1/2, Multiple-dose, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects with Solid Tumors

19. EudraCT Number: 2011-001735-22

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

20. EudraCT Number: 2008-007157-12

Estudio Fase II aleatorizado y abierto de CNTO328 (anticuerpo monoclonal anti-IL-6) y VELCADE-Melfalán-Prednisona comparado con Velcade-Melfalán-Prednisona para el tratamiento del Mieloma Múltiple no tratado previamente

21. EudraCT Number: 2006-001671-38

A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination with Mitoxantrone versus Mitoxantrone in Subjects with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC)

22. EudraCT Number: 2006-001897-26

A Phase 2 Multicenter Study of CNTO 328 (Anti Interleukin 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

23. EudraCT Number: 2006-001904-36

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade® versus Velcade alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

24. EudraCT Number: 2006-005704-13

A Phase II Study of Intravenous CNTO328 in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer

CNTO328 [Intervention]

AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]

25. EudraCT Number: 2006-005704-13

A Phase II Study of Intravenous CNTO328 in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer

26. EudraCT Number: 2008-005180-33

A Phase 1/2, Multiple-dose, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects with Solid Tumors

27. EudraCT Number: 2009-017237-22

Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory

28. EudraCT Number: 2011-000261-12

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Comparing Siltuximab Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Anemic Subjects with International Prognostic Scoring System Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome

29. EudraCT Number: 2011-001735-22

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

30. EudraCT Number: 2008-007157-12

A Randomized, Open label, Phase 2 Study of CNTO 328 (Anti-IL 6 Monoclonal Antibody) and VELCADE-Melphalan-Prednisone Compared With VELCADE-Melphalan-Prednisone for the Treatment of Previously Untreated Multiple Myeloma

31. EudraCT Number: 2010-022837-27

An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment with Siltuximab in Subjects with Multicentric Castleman's Disease

ICTRP Search Portal

Siltuximab [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]

32. NCT01531998

An Open Label, Single-Arm, Phase 1b/2 Study of the Safety and Efficacy of Combination Treatment With Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone and Siltuximab (CNTO 328) in Subjects With Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy

33. EUCTR 2011-001735-22-BE

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

34. EUCTR2011-000261-12-BE

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Comparing Siltuximab Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Anemic Subjects with International Prognostic Scoring System Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome

35. NCT01400503

An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Siltuximab in Subjects With Multicentric Castleman's Disease

36. NCT01309412

A Phase 1 Study of CNTO 328 (Siltuximab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

37. EUCTR2009-017237-22-BE

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

38. NCT01219010

A Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) Effects on the QT Interval in Subjects With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Smoldering Multiple Myeloma, or Indolent Multiple Myeloma

CNTO 328 [Intervention] AND "All" [Recruitment Status]

39. NCT02074800

A Phase 1, Randomized Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Administration of CNTO 328 Derived From 2 Different Cell Lines in Healthy Subjects

40. EUCTR2011-001735-22-BE

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

41. EUCTR2008-007157-12-ES

Estudio Fase II aleatorizado y abierto de CNTO328 (anticuerpo monoclonal anti-IL-6) y VELCADE-Melfalán-Prednisona comparado con Velcade-Melfalán-Prednisona para el tratamiento del Mieloma Múltiple no tratado previamente

42. NCT00841191

A Phase 1/2, Multiple-dose, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-Interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects With Solid Tumors

43. NCT00433446

A Phase II Study of CNTO 328, A Monoclonal Antibody Against Interleukin-6 (IL-6), in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer

44. NCT00412321

A Phase 1 Study of Multiple Intravenous Administrations of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) in Subjects With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman's Disease

45. NCT00401843

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade® Versus Velcade Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

46. NCT00402181

A Phase 2 Multicenter Study of CNTO 328 (Anti IL-6 Monoclonal Antibody) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

47. NCT00401765

A Phase I Study of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) Combined With Docetaxel in Subjects With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer

48. EUCTR2006-001671-38-DE

A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination with Mitoxantrone versus Mitoxantrone in Subjects with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC)

49. NCT00385827

A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination With Mitoxantrone Versus Mitoxantrone in Subjects With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC)

50. EUCTR2006-001904-36-NL

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade® versus Velcade alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

51. EUCTR2006-001897-26-NL

A Phase 2 Multicenter Study of CNTO 328 (Anti Interleukin 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - C0328T05 in relapsed/refractory MM patients

52. NCT00311545

A Phase II Study of CNTO 328, A Monoclonal Antibody Against Interleukin-6 (IL-6), In Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer

53. NCT00265135

A Phase I/II Study of a Chimeric Antibody Against Interleukin-6 (CNTO 328) in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma

CNTO328 [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]

54. EUCTR2011-001735-22-BE

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

55. EUCTR2011-000261-12-BE

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Comparing Siltuximab Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Anemic Subjects with International Prognostic Scoring System Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome

56. EUCTR2009-017237-22-BE

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

57. EUCTR2008-005180-33-FR

A Phase 1/2, Multiple-dose, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects with Solid Tumors

58. EUCTR2006-005704-13-GB

A Phase II Study of Intravenous CNTO328 in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer - CNTO328 in ovarian cancer

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Siltuximab [active substance] AND Phase II, III, IV

59. Eudract-Nr.: 2011-001735-22

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

60. Eudract-Nr. : 2009-017237-22

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

61. Eudract-Nr.: 2010-022837-27

An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Siltuximab in Subjects With Multicentric Castleman's Disease

Siltuximab [title] AND Phase II, III, IV

62. Eudract-Nr.: 2011-001735-22

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Siltuximab (Anti IL 6 Monoclonal Antibody) in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma

63. Eudract-Nr.: 2009-017237-22

A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

64. Eudract-Nr.: 2010-022837-27

An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Siltuximab in Subjects With Multicentric Castleman's Disease

CNTO 328 [title] AND Phase II, III, IV

65. Eudract-Nr.: 2006-001904-36

A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade® versus Velcade alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

66. Eudract-Nr.: 2006-001671-38

A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination with Mitoxantrone versus Mitoxantrone in Subjects with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es erfolgte keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 96: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MCD2001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist es die Sicherheit und Effektivität von Siltuximab+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei MCD-Patienten zu testen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, internationale, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase 2-Studie, Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Siltuximab:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden insgesamt 5 Amendments des Studienprotokolls durchgeführt, von denen 4 substantiell waren. Von den 4 substantiellen Amendments wurden 2 vor Studienbeginn geschlossen, so dass diese bereits bei Einschluss des ersten Patienten Berücksichtigung fanden.</p> <p><i>Amendment 1:</i> Die Änderungen wurden am 29.10.2009 eingefügt und beinhalteten Kommentare der Food and Drug Administration (FDA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, deren messbare Erkrankungsanzeichen sich lediglich auf Hautläsionen beschränkten, wurden von der Studie ausgeschlossen um eine Variabilität in der Studienpopulation bezüglich der Zielindikation zu vermindern. • Die Population, zur Analyse des primären Endpunkts wurde von der evaluierbaren Population abgegrenzt. Sie wurde nicht mehr definiert als randomisierte Patienten mit bestätigter MCD (durch einen zentralen Pathologiebericht), sondern als intent-to-treat population (ITT), die alle randomisierten Patienten beinhaltete, um die analytische Eigenschaft der Studie zu verbessern. • Die Notwendigkeit eines zentralen Pathologieberichts, der vor Randomisierung durchgeführt werden musste, um zu Bestätigen, dass der Patient an MCD leidet. Ein Austausch von Patienten war nicht mehr möglich. • Der primäre Effektivitätspunkt wurde von objektivem Ansprechen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(CR+PR) in Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) umbenannt, um die Behandlungsziele besser zu verdeutlichen. Für eine CR (komplettes Ansprechen) war es nötig frei von allen Symptomen zu sein und ein Tumoransprechen aufzuweisen. Für eine PR (partielles Ansprechen) war eine Reduktion des Tumorleidens ohne das Auftreten des Versagens der Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Analyse wurde mittels eines zweiseitigen Typ I Fehlertests von 5 % durchgeführt, um eine robustere Effektivitätsanalyse zu gewährleisten. Die Studie wurde dementsprechend gepowert und die Gesamtanzahl an Patienten auf 78 erhöht. • Das Ende der Studie wurde von einem Jahr, nachdem der letzte Patient die Behandlung begonnen hat auf 48 Wochen, nachdem der letzte Patient die Behandlung begonnen hat geändert. • Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde als sekundärer Endpunkt aufgenommen, da der primäre Endpunkt nun eine Zusammenführung von dauerhaftem Ansprechen des Tumors (CR+PR) und der Symptome war. • Beurteilung des Hämoglobinwertes wurde geändert von „Änderung des Hämoglobinwertes zu Studienbeginn bis zum Mittelwert der letzten acht Wochen unter Behandlung (über Woche 18 hinaus)“ in „Maximale Änderung des Hämoglobinwertes nach Studienbeginn ohne Transfusionsbehandlungen“ um einen gut interpretierbaren und klinisch relevanten Endpunkt zu generieren. • Die Häufigkeit der PRO Beurteilungen wurde innerhalb des ersten Zyklus der Behandlung erhöht, da eine sehr schnelle Symptomverbesserung unter Siltuximab erwartet wurde. • Neuer oder erhöhter Gebrauch von Corticosteroiden war als Teil der BSC nicht gestattet, da dies die Ergebnisse der Effektivitätsanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beeinflussen könnte und somit der alleinige Effekt von Siltuximab nicht beurteilt werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressiva waren nicht gestattet, außer zur Behandlung schwerer, allergischer Reaktionen, so wie es im Protokoll spezifiziert wurde. • Die absolute Neutrophilenzahl die notwendig für eine Weiterbehandlung ist wurde von $0,5 \times 10^9/L$ (Neutropenie Grad 3) auf $\geq 1 \times 10^9/L$ geändert um die Sicherheit des Patienten nicht zu gefährden. • Der Elektrokardiogramm Versuchsplan wird von Einfachmessungen auf Dreifachmessungen verändert um die Variabilität der Messungen zu reduzieren. • Hinzufügen von weiteren Probenentnahmen zur Immunogenitätsanalyse, um das Antikörperbildungsprofil besser untersuchen zu können. • Integration von Fiebermessungen, die durch den Patienten berichtet werden und erhöhte Häufigkeit der Überprüfung von Vitalfunktionen, um eine objektive Beobachtung von Fiebersenkung zu ermöglichen, was ein weiterer klinischer Vorteil der Behandlung sein könnte. <p><i>Amendment 2:</i> Ein weiteres Ausschlusskriterium wurde hinzugefügt um zu verhindern, dass Patienten eingeschlossen werden, die bereits mit Substanzen, die IL-6 oder den IL-6 Rezeptor als Target haben, behandelt wurden.</p> <p><i>Amendment 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzugefügter Text um die IL-6 Spiegel mit dem klinischen Ansprechen zu korrelieren. • Die Häufigkeit der CRP Messung (C-reaktives Protein) wurde für Patienten, die nach Ende der Behandlung keine Krankheitsverschlechterung zeigten, verändert. Das ursprüngliche Protokoll beinhaltet keine CRP Messungen nach Ende der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung. Das wurde angepasst um einen besseren Einblick in die Behandlungseffekte bei Patienten zu erhalten, die die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Dauer, in der Unerwünschte Ereignisse erfasst wurden und Einarbeitung von Fußnoten in Zeit und Ereignis Plänen. Dies wurde zu Transparenzzwecken gemacht und um unnötige Messungen auszuschließen, die vor allem während der unverblindeten Behandlungsphase erhoben werden sollten. <p><i>Amendment 4:</i> Überarbeitung der Titelseite des Protokolls durch Veränderung des Namens und der Identität um Regulatorischen Richtlinien zu entsprechen.</p> <p><i>Amendment 5:</i> Weiterführende Nachbeobachtung des Mortalitätsstatus, Daten zu anschließenden systemischen Behandlungen der MCD und Auftreten von malignen Erkrankungen wurde für Patienten, die die Behandlung nicht in der weiterführenden Beobachtungsstudie (CNTO328MCD2002) fortsetzten, hinzugefügt. Die Sprache wurde angepasst um eine konsistente Nachbeobachtung aller Patienten, die die Behandlung im Rahmen der Studie CNTO328MCD2001 begonnen haben zu gewährleisten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbare und symptomatische MCD belegt durch eine Biopsie und bestätigt durch eine zentrale, pathologische Untersuchung. Symptomatische MCD ist klinisch definiert durch das Auftreten von Symptomen des NCICTCAE Grades ≥ 1, die mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden können und bei denen eine Behandlung indiziert ist. Patienten mussten messbare Erkrankungsanzeichen aufweisen, die sich nicht nur auf Hautläsionen beschränkten. Abnormale Laborparameter (z.B. erhöhte akut Phase Proteine [CRP,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fibrinogen], und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Abwesenheit klinischer Symptome galt nicht als symptomatische Erkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • 4 Wochen vor der Behandlung mussten folgende Laborwerte erreicht werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ○ Thrombozytenzahl: $\geq 75 \times 10^9/l$ ○ ALT innerhalb des 2,5 fachen oberen Normwertes, Gesamtbilirubin innerhalb des 2,5fachen oberen Normwertes, wenn die unfraktionierte alkalische Phosphatase oberhalb des 2,5fachen oberen Normwertes liegt, sind Patienten nur geeignet wenn die Leberfraktion der alkalische Phosphatase innerhalb des 2,5 fachen oberen Normwertes liegt. ○ Serum Kreatinin: $\leq 3\text{mg g/dl}$ • Eastern Cooperative Oncology Status Group (ECOG) Wert: 0,1 oder 2 • Eine Corticosteroiddosis, die das Limit von 1mg/kg/Tag an Prednison (oder einer äquivalenten Dosis) nicht überschreitet und für 4 Wochen stabil war. • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten adequate Empfängnisverhütungsmethode anwenden und in der Screeningphase einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen. Männer mussten zustimmen adequate Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und während, so wie 3 Monate nach der Erhalt der letzten Studienmedikation kein Sperma zu spenden. • Vor der ersten studienbezogenen Aktivität muss die schriftliche Einverständniserklärung vorliegen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="906 275 1145 309">Ausschlusskriterien:</p> <ul data-bbox="954 342 1406 2002" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="954 342 1310 376">• HIV- oder HHV8-Positivität <li data-bbox="954 383 1401 483">• Patienten, deren messbare Erkrankungsanzeichen sich lediglich auf Hautläsionen beschränkten. <li data-bbox="954 490 1238 557">• Vorgeschichte einer Lymphomerkkrankung <li data-bbox="954 564 1401 869">• Maligne Erkrankungen mit Ausnahme von adequat behandeltem Basalzell- oder Schwammzellkarzinom der Haut, in situ Karzinomen der Gebärmutter, Krebsarten, die sich vom Lymphom unterscheiden und bei denen der Patient seit mehr als 3 Jahren krankheitsfrei ist. <li data-bbox="954 875 1385 1294">• Andere Medikamente oder Erkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, aktive systemische Infektionen, unkontrollierter Diabetes, akute, diffuse Infiltration der Lunge) die sehr wahrscheinlich mit dem Studienprozedere oder den Ergebnissen interferieren, oder welche in den Augen des Untersuchers ein Risiko für die Teilnahme an der Studie darstellen. <li data-bbox="954 1301 1401 1402">• Vorherige Einnahme von Medikamenten, die auf IL-6 oder auf den IL-6 Rezeptor abzielen. <li data-bbox="954 1408 1406 1899">• Benutzung unerlaubter Therapien: gleichzeitige Einnahme von anti-Tumor Substanzen gegen die Castleman Erkrankung (z.B. anti CD-20 Antikörper, Therapien die IL-6 oder den IL-6 Rezeptor als Target haben, Chemotherapie), Behandlung mit Biologika wie zum Beispiel anti-Tumornekroseaktor -α (TNF- α) Antikörpern, Immunsuppressiva (mit Ausnahme einer stabilen Corticosteroiddosis), die Erythropoetinproduktion anregende Agentien (ESAs) <li data-bbox="954 1906 1401 2002">• Einnahme einer Substanz, die gerade untersucht wird (inklusive von Vakzinen), ESAs oder andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>systemische Therapien gegen die Castleman Erkrankung innerhalb von vier Wochen (im Falle von Rituximab acht Wochen) vor Behandlungsbeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Operationen innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn • Vorgeschichte einer unkontrollierten Herzerkrankung wie zum Beispiel instabiler Angina, kongestiver Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate, hämodynamischer Instabilität oder bekannter linksventrikulärer Ejektionsfraktion von < 30% oder klinisch signifikante Rhythmus oder Weiterleitungsstörungen. • Klinisch signifikante Infektionen. Einschließlich einer bekannten Hepatitis C Infektion oder positiver Hepatitis B Oberflächenantigene (HbsAg) • Vorgeschichte einer allogenen Transplantation (Kornea Transplantationen sind ausgeschlossen) • Bekannte, nicht händelbare Reaktionen, die mit der Infusion von Antikörpern, murinen/ chimären oder humanen Proteinen und deren Hilfsstoffen zusammenhängen. • Schwangere oder Stillende • Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn. • Paraneoplastischer Pemphigus oder Bronchiolitis obliterans • Jeglicher Zustand, der in den Augen des Behandlers dazu führen könnte, dass das Wohlergehen des Patienten oder der Studie gefährdet wäre oder den Patienten daran hindern könnte die Studienziele und Vorraussetzungen zu erfüllen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Koordinator: Frits van Rhee, MD, PhD, MRCP (UK), FRCPath, Myeloma Institute for Research and Therapy University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>US zusammen mit 38 Studienzentren in 19 Ländern.</p> <p>Länder: USA, China, Südkorea, Frankreich, Russland, Israel, Belgien, Brasilien, Singapur, Hong Kong, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Norwegen, Spanien, Australien, Kanada, Ägypten, Deutschland.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><i>Studienarm 1</i></p> <p>Siltuximab+BSC (best supportive care)</p> <p><i>Studienarm 2</i></p> <p>Placebo+BSC (best supportive care)</p> <p>BSC in der MCD2001-Studie konnte folgende Therapiemöglichkeiten beinhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, so lange die Dosis von Prednison nicht die 1 mg/kg/Tag (oder äquivalente Dosierungen) überschritt und über die letzten vier Wochen konstant war oder sank. <p>Dosierung: 11 mg/kg KG als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><i>Primäres Zielkriterium</i></p> <p>Basierend auf einer unabhängigen Überprüfung (<i>Independent Review</i>) war das Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) definiert als komplettes Ansprechen (<i>Complete Response, CR</i>) oder partielles Ansprechen (<i>Partiell Response, PR</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein vollständiges Ansprechen (CR = complete response) wurde definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung (z.B. Pleuraleffusion), sowie dem Rückgang aller Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD stehen und zu Beginn der Studie vorhanden waren. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben. - Ein partielles Ansprechen (PR = partial response) wurde definiert als der mindestens 50%ige Rückgang der gesamten Tumormasse. Die Tumormasse wurde definiert als Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmesser einer jeden Läsion (SPD= sum of the products of the diameters). Neben der Verbesserung im Ansprechen auf den Tumor mussten alle anderen Symptome sich ebenfalls verbessern oder zumindest stabil bleiben. Ein Versagen der Behandlung durfte nicht auftreten. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben. <p><u>Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR):</u> Die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz des dauerhaften Ansprechens auf Tumor und Symptome.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens von Tumoren und Symptomen:</u> Die Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen (CR+PR) wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR oder PR) bis hin zu einem Versagen der Behandlung. Wann immer es möglich war sollte das, durch das Erscheinen von neu auftretenden Läsionen herbeigeführte Behandlungsversagen, mittels einer histologischen Untersuchung bestätigt werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Sekundäre Zielkriterien</i></p> <p><u>Ansprechen des Tumors (CR+PR):</u> Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde anhand der modifizierten Cheson Kriterien beurteilt*. Es basierte auf der Bewertung der Index Läsionen (messbar) und der nicht-Index Läsionen (nicht messbar). Eine messbare Läsion musste bidimensional erfassbar sein. Die längste Achse wurde definiert als der größte diagonale Durchmesser (Greatest transverse diameter: GTD). Die kürzeste Achse wurde definiert als die längste messbare Senkrechte des GTD. Alle nodalen oder extranodalen messbaren Läsionen mussten folgende Werte aufweisen: 1. ≥ 16 mm im GTD unabhängig von der Messung der kurzen Achse 2. ≥ 11 mm in der kürzesten Achse, unabhängig von der GTD Messung</p> <p>Alle anderen Läsionen, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden, inklusive derer, die nicht in akurater Art und Weise vermessen werden konnten (z.B. Leber und Milz), als nicht-messbar eingestuft. Weitere Läsionen, die mit bildgebenden Verfahren nicht messbar waren, inklusive kutaner Läsionen und Lymphknoten, die nicht die Messwerte erfüllten, wurden ebenso als nicht messbar eingestuft.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR):</u> Die Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz des Ansprechens.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR):</u> Die Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR) bis hin zur Progression des Tumors. Wann immer es möglich war sollte die, durch das Erscheinen von neu auftretenden Läsionen herbeigeführte Tumorprogression, mittels einer histologischen Untersuchung bestätigt werden.</p> <p><u>Versagen der Behandlung:</u> Das Versagen der Behandlung trat ein, wenn einer der folgenden 5 Punkte erfüllt wurde:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ein anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 die trotz der BSC Behandlung für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens 3 Wochen anhielten.</p> <p>2. Ausbruch eines neuen, erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3 oder höher trotz der BSC Behandlung.</p> <p>3. Eine nachhaltige Verschlechterung (für mindestens 3 Wochen) des Leistungsstatus (Anstieg des Ausgangswertes der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus um mehr als einen Punkt) trotz der BSC Behandlung.</p> <p>4. Radiologische Progression gemessen anhand der modifizierten Cheson Kriterien*.</p> <p>5. Start irgendeiner weiteren Therapie, zur Behandlung der MCD, z.B. mit laut CSR unerlaubter Substanzgruppen.</p> <p><u>Zeit bis zum Versagen der Behandlung:</u> Die Zeit bis zum Versagen der Behandlung wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis hin zum Versagen der Behandlung.</p> <p><u>Dauerhaftes Abklingen und vollständiges, dauerhaftes Abklingen der Symptome:</u> Das dauerhafte Abklingen der Symptome wurde mittels des MCD-Gesamtsymptomatikwertes beurteilt.</p> <p>Hierfür wurde der aktuelle Status aller Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen mittels medizinischer Terminologie beschrieben und anhand der NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.0) bewertet. Der Gesamtwert aller Symptome (MCD-Gesamtsymptomatik genannt) errechnete sich dann aus der Summe der Schweregrade und der Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit MCD [allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD (Müdigkeit, Unwohlsein, Hyperhidrose, nächtliche Schweißbrüche, Fieber, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Tumorschmerzen, Atemnot und Juckreiz), Autoimmunphänomene, Wassereinlagerung, Neuropathie und Hauterkrankungen] auftraten. Die prozentuale Veränderung der MCD Anzeichen und die MCD-Gesamtsymptomatik bei jedem Behandlungszyklus in Relation zum Studienbeginn wurde berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Dauer des dauerhaften Abklingen und des vollständigen, dauerhaften Abklings der Symptome:</u> Die Dauer des Abklings der Symptome ist definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Abklingen (CR oder PR) bis hin zu einer Progression der Symptome bevor ein Versagen der Behandlung auftritt.</p> <p><u>Zeit bis zum dauerhaften Abklingen und bis zum vollständigen, dauerhaften Abklingen der Symptome:</u> Die Zeit bis zum Abklings der Symptome wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis hin zum ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Abklingen (CR oder PR).</p> <p><u>Abbruch der Corticosteroid-Behandlung:</u> Der Abbruch der Corticosteroid-Behandlung wurde definiert als die Anzahl von Patienten, die zu Beginn der Studie eine Corticosteroid-Therapie erhielten und diese für mindestens 9 konsekutive Wochen während der verblindeten Behandlungsphase absetzen konnten.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Dauer in Tagen von der Randomisierung bis zum Tode, unabhängig von der Todesursache. Patienten, die während des Beobachtungszeitraums nicht verstorben waren oder mit unbekanntem Überlebensstatus wurden zum letzten bekannten Lebensdatum zensiert.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SF-36 (MCS und PCS), des FACIT-F und des MCD-SS gemessen.</p> <p><u>Verträglichkeit (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse):</u> Alle Patienten, die eine Dosis Studienmedikation erhielten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Unerwünschte Ereignisse wurden während der Dauer der Studie durch den Patienten gemeldet (oder, falls angemessen, durch die Pflegekraft, den Vormund oder den gesetzlichen Vertreter) und vom Prüfarzt weiter verfolgt.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die nach dem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhalt einer unterschriebenen und datierten Einverständiserklärung und 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation auftraten mussten im CRF registriert werden, unabhängig davon, ob sie als in Bezug zur Studie stehend eingestuft wurden. Die einzigen Ausnahmen waren Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückziehen oder zusätzliche Behandlungen, die die MCD adressieren erhielten. Bei Patienten, die zusätzliche MCD Behandlungen erhielten wurden nur die unerwünschten Nebenwirkungen registriert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle mit der Studie verknüpften Handlungen abgeschlossen waren, wurden nur noch Unerwünschte Ereignisse registriert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Falls eine mit der Studie verknüpfte Handlung später als 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation stattfand mussten Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise, wahrscheinlich oder höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Der Sponsor evaluierte alle Sicherheitsinformationen, die durch einen Prüfarzt ausserhalb des im Protokoll spezifizierten Zeitplans kurzfristig gemeldet wurden. Unerwünschte Ereignisse wurden nach dem MedDRA® Kodiersystem kodiert und nach NCI Toxizitätskriterien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0 in Schweregrade eingeordnet.</p> <p>Der Status der Erkrankung inklusive aller Anzeichen und Symptome wurde an Tag eins eines jeden Zyklus vorgenommen (Dauer eines Zyklus: 3 Wochen)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Während der Studie wurden die Zielkriterien nicht geändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Fallzahl wurde unter folgenden Annahmen getroffen: Bei einer Randomisierung von 2:1 (Siltuximab:Placebo) und unter der Annahme, dass in der Siltuximab+BSC Behandlungsgruppe eine Gesamtansprechrate von 30 % vs. 5% in der Placebo+BSC Behandlungsgruppe erreicht wird, sind 78 Patienten nötig (52 Siltuximab+BSC und 26 Placebo + BSC) um einen Unterschied in den beiden Gruppen mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 5% und einer Power von 80% zu zeigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Die Studie wurde nicht vorzeitig unterbrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Basierte auf einem durch einen Computer generierten Randomisierungsplan, erstellt durch eine CRO unter Aufsicht des Sponsors.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In dieser Studie wurde eine zentrale Randomisierung verwendet. Patienten wurden einem von zwei Behandlungsrmen zugeteilt. (Siltuximab+BSC oder Placebo+BSC in einem Verhältnis von 2:1). Die Randomisierung verwendete zufällige Blöcke und wurde nach Corticosteroidgebrauch stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung basierte auf einem durch einen Computer generierten Randomisierungsplan, erstellt durch eine CRO unter Aufsicht des Sponsors. Die Randomisierung verwendete zufällige Blöcke. Das IVRS (Interactive Voice Response System) teilte einen einzigartigen Behandlungscode zu, der die Behandlung des Patienten bestimmte. Der Prüfarzt erhielt diesen Behandlungscode nicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem durch einen Computer generierten Randomisierungsplan, erstellt durch eine CRO unter Aufsicht des Sponsors. Die Randomisierung verwendete zufällige Blöcke. Das IVRS (Interactive Voice Response System) teilte einen einzigartigen Behandlungscode zu, der die Behandlung des Patienten bestimmte. Der Prüfarzt erhielt diesen Behandlungscode nicht. Aufgenommen wurden die Patienten nachdem alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren durch den Prüfarzt. Bei offenen Fragen bezüglich der Eignung der Patienten wurde der medizinische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Monitor konsultiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet (der unabhängige Beobachter verblieb auch verblindet, wenn die Patienten bereits entblindet wurden und Siltuximab erhielten)</p> <p>Die Verblindung der Patienten erfolgte bei der Randomisierung mittels IVRS (Interactive Voice Response System). Dabei ruft der Prüfarzt das IVRS an und folgt den Anweisungen des IVRS-Manuals.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siltuximab wurde als Infusionslösung verabreicht. Gleiches galt für die Placeboformulierung, welche die gleiche qualitative Zusammensetzung, mit Ausnahme des aktiven Wirkstoffs, aufwies.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><i>Primäres Zielkriterium</i> Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR): Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient alle „Woche 48 Anforderungen“ erfüllt hatte. Die Rate des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen während der verblindeten Behandlungsphase wurde verglichen. Lediglich durch den unabhängigen Beobachter bestätigtes Ansprechen wurde gewertet. Patienten, bei denen die Behandlung versagte oder deren Ansprechen nicht bestätigt werden konnte wurden für diese Analyse als non-responder gewertet.</p> <p>Die Raten des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen in den beiden Behandlungsarmen wurde durch einen exakten Cochran-Mantel-Haenszel Test verglichen. Die Analyse wurde stratifiziert nach Corticosteroidgebrauch. Für die Analyse wurde die ITT Population verwendet. Unabhängig beurteiltes und bestätigtes Ansprechen von Tumor und Symptomen während der verblindeten Behandlungsphase wurde eingeschlossen. Ansprechraten der beiden Behandlungsarmen und der exakte Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert wurde berichtet. Der Unterschied in der dauerhaften Tumor und Symptomansprechraten und das exakte 95% KI wurden ebenso berichtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Sekundäre Zielkriterien</i></p> <p><u>Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) und der Symptome</u> Die mediane Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Ansprechende Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung keine Progression der Erkrankung aufwiesen wurden zum Zeitpunkt des letzten Erfassens des Krankheitsstatus vor der Entblindung zensiert. Die ITT Population wurde für diese Analyse verwendet. Die Analyse basiert auf der Auswertung durch die unabhängige Überprüfung.</p> <p><u>Ansprechen des Tumors (CR+PR)</u> Die Tumoransprechraten der beiden Behandlungsarme während der verblindeten Behandlungsphase wurden mittels eines exakten Cochran-Mantel-Haenszel Test verglichen. Die Analyse wurde bezüglich des Corticosteroidgebrauchs adjustiert. Die anhand des Ansprechens evaluierbare Population wurde verwendet und basierte auf einer unabhängigen Überprüfung. Die Ansprechraten der beiden Behandlungsarme und der exakte Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert wurden berichtet. Zusätzlich wurden die Ansprechraten, beurteilt durch den Prüfarzt, in gleicher Weise berichtet. Wasserfallkurven, die die Änderung der Tumorgröße in Prozent beider Behandlungsarme während der verblindeten Behandlungsphase darstellten wurden ebenfalls produziert, sowohl aus Sicht des Prüfarztes, als auch aus Sicht der unabhängigen Überprüfung. Zusätzlich wurde die Ansprechraten des Tumors für alle Patienten, welche mit Siltuximab behandelt wurden und das 95% KI dieses, dargestellt.</p> <p><u>Versagen der Behandlung</u> Die Anzahl an Patienten, bei denen die Behandlung versagte wurde mittels eines exakten Cochran-Mantel-Tests kalkuliert und berechnet. Die Analyse wurde stratifiziert nach Corticosteroidgebrauch. Für die Analyse wurde die ITT Population verwendet. Patienten bei denen die Behandlung versagte wurden für beide Behandlungsarme mittels eines exakten Cochran-Mantel-Haenszel p-Wert berichtet. Der Unterschied in dem Versagen der Behandlung zwischen den Armen und das exakte 95% KI wurden ebenso</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>berichtet. Der Grund für das Versagen der Behandlung wurde tabellarisch dargestellt. Diese Analyse wurde für die Population, welche mit Siltuximab behandelt wurde, wiederholt</p> <p><u>Zeit bis zum Versagen der Behandlung</u></p> <p>Die mediane Zeit bis zum Versagen der Behandlung wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung kein Versagen der Behandlung aufwiesen wurden zum Zeitpunkt des letzten Erfassens des Krankheitsstatus vor der Entblindung zensiert. Die Analyse wurde stratifiziert nach Corticosteroidgebrauch. Die Zeit bis zum Versagen der Behandlung wurde mittels eines log-rank Tests verglichen. Ein p-Wert wurde berichtet. Das HR und das 95% KI des HR wurde berichtet.</p> <p><u>Abklingen der Symptome:</u></p> <p>Der MCD-Gesamtsymptomatikwert wurde während der verblindeten Behandlungsphase für die ITT Population zusammengefasst. Der Wert zu Beginn der Studie, während eines jeden Behandlungszyklus und die prozentuale Veränderung gegenüber dem Anfangswert wurde aufgelistet.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde anhand der ITT Population analysiert. Das mediane Überleben wurde mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zusätzlich wurde die 1-Jahresüberlebensrate, sowie das zugehörige 95% KI für beide Behandlungsarme dargestellt.</p> <p><u>Abbruch der Corticosteroid-Behandlung</u></p> <p>Die Anzahl an Patienten, die die Corticosteroid-Behandlung abbrechen konnten wurde berechnet. Es wurden keine formalen Tests durchgeführt. Ein exaktes 95% KI der unterschiedlichen Proportionen wurde berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="906 275 1310 309"><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p data-bbox="906 342 1414 472">Bei allen drei Fragebögen (SF-36, MCD-SS und FACIT-F) wurde die Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung wie folgt berechnet:</p> <p data-bbox="906 506 1414 902">Die mediane Zeit bis die vorgegeben Verbesserung in Form von erreichten Punkten eintrat wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung keine Verbesserung aufwiesen wurden zum Zeitpunkt des letzten Erfassens des Krankheitsstatus vor der Entblindung zensiert. Die Analyse wurde stratifiziert nach Corticosteroidgebrauch. Die Zeit bis zur Verbesserung des Wertes wurde mittels eines log-rank Tests verglichen. Ein p-Wert wurde berichtet. Das HR und das 95% KI des HR wurde berichtet.</p> <p data-bbox="906 958 1414 1196">Auch wurden die Werte während der verblindeten Behandlungsphase für die ITT Population zusammengefasst. Der Ausgangswert zu Studienbeginn, der Wert bei jeder Visite (Daten zu dem Bogen SF-36 wurden nur bei jeder dritten Visite erhoben) und der Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert wurden erfasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><i>Primäres Zielkriterium</i></p> <p>Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR): Es wurden folgende Subgruppen betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich, weiblich) - Rasse (Kaukasisch, Nicht-Kaukasisch) - Region (Nordamerika, EMEA, Asien-Pazifik, Lateinamerika) - Alter (<65, ≥65) - Corticosteroidgebrauch vor Studienbeginn (Ja, Nein) - MCD Histologie anhand von unabhängiger Beobachtung (hyalin vaskulär, plasmozytär, gemischt) - Vorhergegangene systemische Therapie (Ja, Nein) <p>Ansprechen von Tumor und Symptomen während der verblindeten Behandlungsphase wurde eingeschlossen. Der Unterschied in der dauerhaften Tumor und Symptomansprechrates und das exakte 95% KI wurden berichtet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 12
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ol style="list-style-type: none"> 1. 79 Patienten (n=53 Siltuximab+BSC, n=26 Placebo+BSC) 2. 79 Patienten (n=53 Siltuximab+BSC, n=26 Placebo+BSC) 3. 79 Patienten (n=53 Siltuximab+BSC, n=26 Placebo+BSC)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es gab keine verlorenen oder ausgeschlossenen Patienten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 28.02.2013 und endete mit dem letzten Besuch des letzten Patienten für die primäre Analyse am 28.02.2013. Das klinische Cut off Datum für die primäre Analyse war der 21.01.2013. Die klinische Datenbank wurde am 7.03.2013 geschlossen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde studienprotokollgemäß beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Um den Patientenfluss und die Bezeichnung der daraus resultierenden Population besser nachvollziehen zu können, wurde ein Flussdiagramm erstellt (Abbildung 21).



Abbildung 21 (Anhang): Patientenfluss in Studie MCD2001

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MCD2001

Studie: CNTO328MCD2001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report CNTO328MCD2001; Phase 2; A randomized, double blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of CNTO328 (Anti IL-6 monoclonal antibody) plus best supportive care compared with best supportive care in subjects with multicentric castlemans disease	MCD2001

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinded Studiendesign inkl. Beachtung von möglichen Störfaktoren
Entblindung bei Therapieversagern mit dem Wunsch die Behandlung fortzusetzen
Endpunktauswertung nur in doppelblinder Phase

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinded Studiendesign inkl. Beachtung von möglichen Störfaktoren
Entblindung bei Therapieversagern mit dem Wunsch die Behandlung fortzusetzen
Endpunktauswertung nur in doppelblinder Phase

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Dauerhaftes Abklingen oder dauerhaftes vollständiges Abklingen der Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Dauer des dauerhaften Abklingens oder dauerhaftes vollständigen Abklingens der Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es

ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum dauerhaften Abklingen oder dauerhaften vollständigen Abklingen der Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit

eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Dauer des dauerhaften Ansprechens von Tumor und Symptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Ansprechen des Tumors**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens des Tumors

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen des Tumors

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Versagen der Behandlung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Versagen der Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Abbruch der Corticosteroid-Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: FACIT-F**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: MCD-SS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet und von einem unabhängigen Beobachter erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotential beeinflussenden, Faktoren identifiziert. Patienten im Placebo-Arm mit einem Therapieversagen hatten nach der Entblindung die Möglichkeit eine Therapie mit Siltuximab zu erhalten. Die Daten dieser Patienten sind jedoch nicht in die Endauswertung eingegangen, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Entblindung auszuschließen ist.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
