

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Siltuximab

Datum der Veröffentlichung: 15. September 2014

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund	6
1. Einführung	8
2. Nutzenbewertung.....	10
2.1 Fragestellung	10
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika.....	11
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	18
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	37
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU.....	57
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	58
3.1 Design und Methodik.....	58
3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit.....	59
3.3 Sicherheit.....	63
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
5. Zusammenfassung der Bewertung	67
Referenzen.....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie MCD2001

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation in MCD2001

Tabelle 3: Mit MCD in Zusammenhang stehende Symptome zu Studienbeginn

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in MCD2001

Tabelle 5: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Endpunkte in MCD2001

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 11: Allgemeine Angaben für die verblindete Behandlungsphase

Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität

Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität

Tabelle 14: Häufigkeit der Symptome zu Studienbeginn und zur letzten Messung bei der auf den primären Endpunkt ansprechenden Patientenpopulation¹⁾

Tabelle 15: Häufigkeit der Symptome zu Studienbeginn und zur letzten Messung bei der auf den Endpunkt dauerhaftes Abklingen der Symptome ansprechenden Patientenpopulation

Tabelle 16: Ergebnisse zur Lebensqualität

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase

Tabelle 18: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$

Tabelle 19: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezogen bezogen auf Systemorganklassen

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abkürzungsverzeichnis

BSC	Best Supportive Care
CD	Castleman-Krankheit
CDCN	Castleman Disease Collaborative Network
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CP	Komplettes Ansprechen
CRF	Prüfbogen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Oncology Status Group
EMA	European Medicines Agency
EMAE	Europa, mittlerer Osten, Afrika
EPAR	European Public Assessment Report
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTD	Größter diagonaler Durchmesser (Greatest Transverse Diameter)
HHV-8	Humanes Herpesvirus-8
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL-6	Interleukin-6
iMCD	Idiopathische multizentrische Castleman-Krankheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MCD	Multizentrische Castleman-Krankheit
MCD-SS	MCD-Symptomskala
MCS	Mental Component Score

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
PCS	Physical Component Score
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Partielles Ansprechen
PRO	Patientenberichteter Outcome
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form (36)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SPD	Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmesser (sum of the products of the diameters)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
UCD	Unizentrische Castleman-Krankheit
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen

Hintergrund

Siltuximab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Siltuximab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Siltuximab in seiner Sitzung am 9. September 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 12. Juni 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. September 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Die Castleman-Krankheit (ICD-10 D 36.0; syn. M. Castleman, angio-follikuläre Lymphknotenhyperplasie) ist (histologisch) definiert als angio-follikuläre Hyperplasie der Lymphknoten, die lokal oder disseminiert zu einer Lymphknotenhypertrophie führt. Bei der lokalisierten Form (unizentrische Castleman-Krankheit, UCD) führt eine solitäre Lymphknotenhyperplasie, am häufigsten im Mediastinum oder im Mesenterium, zu einer Raumforderung, die in fast allen Fällen chirurgisch vollständig entfernt werden kann. In den bisher publizierten Fallserien und Kasuistiken sind Patienten mit lokalisierter Form in der Regel HIV-negativ (Talat et al., 2011).

Bei der disseminierten (multizentrischen) Form der Castleman-Krankheit (MCD) findet sich eine ausgedehnte Lymphadenopathie, die häufig mit einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustands, Anämie und Hepatosplenomegalie einhergeht. Pathophysiologisch spielt eine Überproduktion von Zytokinen (u.a. Interleukin-6) eine wichtige Rolle. Ein positiver HIV-Status ist offenbar ein Risikofaktor für MCD, außerdem findet es sich auch bei Patienten mit Kaposi-Sarkom. Dem humanen Herpesvirus-8 (HHV-8) wird eine Schlüsselrolle für die MCD zugeschrieben. HHV-8 gilt u.a. als ursächlich für die Hyperzytokinämie bei allen HIV-positiven Patienten mit multizentrischer Castleman-Erkrankung (MCD), wird aber auch bei 20-40 % der HIV-negativen Patienten nachgewiesen. Bei der Gruppe von Patienten mit MCD, die sowohl HIV- wie auch HHV-8-negativ sind, ist die Ätiologie unbekannt, sie könnte inflammatorisch, (para-)neoplastisch oder viral bedingt sein; sie wird daher auch als idiopathische MCD bezeichnet (Fajgenbaum et al, 2014).

Die Prävalenz wird auf weniger als 1:100 000 geschätzt. Am häufigsten ist die lokalisierte Form, die in etwa 70-75 % aller Fälle auftritt. Die CD kann in jedem Alter beginnen, eine Geschlechterpräferenz scheint nicht zu bestehen.

In der lokalisierten Form treten bei etwa der Hälfte der Patienten Symptome auf, die durch die Raumforderung der Läsion bedingt sind; die Art der Beschwerden hängt von Größe und Lokalisation des Tumors ab. Die häufigsten Lokalisationen der UCD, in abnehmender Reihenfolge, sind das Abdomen, die oberflächlichen Lymphknoten und das Mediastinum. Unspezifische Allgemeinsymptome weisen 31 % der Patienten mit UCD auf: Mattigkeit (20 %), Fieber (20 %) und Gewichtsverlust (11 %) (Orphanet).

Zu den häufigen klinischen Symptomen der MCD gehören die sogenannte B-Symptomatik bei rund 80 % aller Patienten (Fieber und Nachtschweiß sowie ungewollter Gewichtsverlust); ferner finden sich Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Schwächegefühl/Müdigkeit (Fatigue), Ödeme und Aszites, Niereninsuffizienz und erhöhtes Blutungsrisiko (bei Beeinträchtigung des Knochenmarks). Klinische Zeichen umfassen periphere Lymphadenopathie (81 %), Hepato- und/oder Splenomegalie (74 %) und das POEMS-Syndrom (peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes) bei 23 % (Talat et al., 2011; Orphanet; CDCN).

Zu den relevanten Änderungen von Laborwerten bei MCD gehören eine erhöhte Blutsenkung (Erythrozytensedimentationsrate), erhöhte Werte für C-reaktives Protein und Fibrinogen, Anämie, Thrombozytopenie, erhöhtes Kreatinin und Harnstoff, Proteinurie, niedriges Albumin,

polyklonale Lymphozyten, erhöhte Werte für IL-6 und VEGF, Nachweis von verschiedenen Autoimmunantikörpern sowie Hypergammaglobulinämie (CDCN).

In einer retrospektiven Untersuchung an 113 Patienten lag das mediane Erkrankungsalter für MCD-Patienten (N=60) bei 51 Jahren (Spanne 16-78) und für UCD (N=53) bei 34 Jahren (Spanne 4-74). Patienten mit MCD waren älter, hatten häufiger eine klinische B-Symptomatik, periphere Neuropathie bzw. das POEMS-Syndrom ggf. mit osteosklerotischen Läsionen, Anämie, erhöhte Blutsenkung, Ödeme, Leuko- und Thrombozytose, Hypergammaglobulinämie, erniedrigtes Albumin und erhöhtes Kreatinin (Dispenzieri et al., 2012).

Das 5-Jahres Überleben bei MCD wird auf etwa 50-65 % geschätzt, wobei das Vorliegen des POEMS-Syndroms und der Plasmazellvariante als prognostisch ungünstige Faktoren angesehen werden (Talat et al., 2011; Fajgenbaum et al., 2014). Bezogen auf das Langzeitüberleben war die prognostische Signifikanz der B-Symptome allerdings unklar (Dispenzieri et al., 2012).

Da die histopathologischen Lymphknotenveränderungen (hyalin-vaskulär, plasmazellreich, gemischt) nicht für Morbus Castleman spezifisch sind, handelt es sich bei der Diagnosestellung um eine Ausschlussdiagnose (nach Ausschluss anderer infektiöser, autoimmunologischer oder neoplastischer Ursachen) in Verbindung mit den klinischen Symptomen (Fajgenbaum et al., 2014). Differenzialdiagnostisch sind insbesondere Lymphome auszuschließen.

Ein Therapiestandard ist bisher nicht etabliert. Zum therapeutischen Spektrum gehören u.a. antiinflammatorische und immunsuppressive Medikamente (z.B. Kortikosteroide), auf die Elimination von HHV-8 gerichtete Chemotherapie (u.a. Rituximab, CHOP [Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison]) und Medikamente zur Blockade des IL-6-Signalwegs mittels monoklonaler Antikörper (Tocilizumab; allerdings für rheumatoide Arthritis zugelassen) (CDCN).

Daten zum Therapieerfolg bei HHV-8- und HIV-negativen Patienten finden sich nur vereinzelt in der Literatur, zumeist in retrospektiven Fallserien, so dass hierzu keine zuverlässigen Aussagen getroffen werden können. Derzeit scheint es keine Therapie zu geben, die bei MCD mit einer dauerhaften Reduktion der Krankheitslast einhergeht (CHMP, 2014).

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Siltuximab (Sylvant[®]) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- erwachsene Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (Multicentric Castleman's Disease, MCD), die HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-negativ und HHV-8 (humanes Herpesvirus-8)-negativ sind

Siltuximab ist ein monoklonaler Antikörper. In der Fachinformation zu Siltuximab wird eine Dosierung von 11 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Siltuximab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen bis zu einem Therapieversagen gegeben.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotalstudie

- *MCD2001: "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"*. Es handelt sich bei der Studie MCD2001 um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale, doppelblinde, pivotale Phase-II-Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Siltuximab (11 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen) + best supportive care (BSC) vs. Placebo + BSC bei Patienten mit MCD getestet wurden. Insgesamt 79 Patienten wurden den Behandlungsarmen Siltuximab und Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet.

Supportive Studie

- *MCD2002: "An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment with Siltuximab in Subjects with Multicentric Castleman's Disease"*. Es handelt sich bei der Studie MCD2002 um eine offene, multizentrische, nicht-randomisierte, nicht verblindete Phase-II-Studie, in der die Sicherheit einer über den Zeitraum der Studie MCD2001 hinausgehenden Therapie mit Siltuximab 11 mg/kg Körpergewicht untersucht werden soll. Die Studienpopulation rekrutiert sich aus der Population der Studie MCD2001, die dem Placebo-Arm angehörten oder in den Siltuximab-Arm randomisiert waren und unter Siltuximab keinen Progress erlebt hatten. Für die noch laufende Studie liegt eine Interimsanalyse vor.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Siltuximab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Siltuximab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2014)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MCD2001

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Siltuximab basieren auf der Zulassungsstudie MCD2001. Die Studie, Baselinecharakteristika und Intervention werden in den Tabellen 1 bis 4 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie MCD2001

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich bei der Studie MCD2001 um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, internationale, doppelblinde, pivotale Phase-II-Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Siltuximab + BSC vs. Placebo + BSC bei Patienten mit MCD getestet wurden. Die Patienten wurden den Behandlungsarmen Siltuximab und Placebo im Verhältnis 2:1 zugeordnet. Die Auswertung erfolgte 48 Wochen nachdem der letzte Patient der Studie beigetreten war.</p> <p>Die Studie bestand aus einer Screeningphase (vom initialen Screening bis zur doppelblinden Randomisierung), aus einer verblindeten Behandlungsphase (beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation), einer unverblindeten Behandlungsphase (Patienten im Placebo-Arm, die die Kriterien für das Versagen der Behandlung erfüllten, wurden mit Siltuximab entsprechend der Vorgaben des Siltuximab-Arms behandelt), einer Abschlussuntersuchung und dem Follow-up-Zeitraum. Die Abschlussuntersuchung wurde 30 Tage (+/- 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation durchgeführt.</p> <p>Die Intervention wurde bis zum Versagen der Behandlung (die Definition des Therapieversagens findet sich in Tabelle 8), dem Abbruch der Therapie, dem Austritt aus der Studie oder bis 48 Wochen nachdem der letzte Patient die Studienintervention begonnen hatte durchgeführt, je nachdem was früher eintrat. Patienten, die zum klinischen cut off für die primäre Analyse von der Therapie mit Siltuximab profitierten (definiert als komplettes Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR) oder stabile Erkrankung mit Stabilisierung oder Verbesserung der Symptome), konnten die Siltuximab-Therapie im Zuge einer Extensionsstudie fortsetzen. Patienten mit Therapieversagen, die die Behandlung weiterführen wollten, wurden entblindet. Waren die Patienten im Siltuximab-Arm, wurde die Therapie beendet und die Abschlussuntersuchung wurde durchgeführt. Patienten des Placebo-Arms hatten nach der Entblindung die Möglichkeit, eine unverblindete Therapie mit Siltuximab zu erhalten.</p>

Charakteristikum	Beschreibung				
Population	<p>Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></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 NCI-CTCAE 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 akute Phase Proteine [CRP, Fibrinogen], und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Abwesenheit klinischer Symptome galten nicht als symptomatische Erkrankung). • Alter ≥ 18 Jahre • Eastern Cooperative Oncology Status Group (ECOG)-Wert: 0,1 oder 2 <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV- oder HHV-8-Positivität • Patienten, deren messbare Erkrankungsanzeichen sich lediglich auf Hautläsionen beschränkten • Vorgeschichte einer Lymphomerkkrankung 				
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="568 1066 1254 1167"> <thead> <tr> <th data-bbox="568 1066 908 1115">Siltuximab + BSC</th> <th data-bbox="916 1066 1254 1115">Placebo + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="568 1115 908 1167">N=53</td> <td data-bbox="916 1115 1254 1167">N=26</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eine genaue Beschreibung der Intervention findet sich in Tabelle 4.</p> <p>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, waren 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.</p>	Siltuximab + BSC	Placebo + BSC	N=53	N=26
Siltuximab + BSC	Placebo + BSC				
N=53	N=26				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer: Start der Studie (Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die ersten Patienten): 09. Februar 2010; letzte Visite für primäre Analyse am 28. Februar 2013. Klinisches „cut off date“ für die primäre Analyse war der 31. Januar 2013, die klinische Datenbank wurde am 07. März 2013 geschlossen. Der Follow-up-Zeitraum umfasst 5 Jahre ab der ersten Gabe der Studienmedikation für den letzten Patienten.</p> <p>Die Studie wurde in 38 klinischen Zentren in 19 Ländern durchgeführt: USA, China, Südkorea, Frankreich, Russland, Israel, Belgien, Brasilien, Singapur, Hong Kong, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Norwegen, Spanien, Australien, Kanada, Ägypten und Deutschland.</p>				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf einer unabhängigen Überprüfung (Independent Review) war das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) definiert als komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR). <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein CR wurde definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer 				

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Anzeichen der Erkrankung 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine PR 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 Indexläsion (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>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens von Tumoren und Symptomen • Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) • Ansprechen des Tumors • Zeit bis zum Ansprechen des Tumors • Dauer des Ansprechen des Tumors • Zeit bis zum Versagen der Behandlung • Veränderung des Hämoglobins • Abbruch der Einnahme von Kortikosteroiden • Patientenberichtete Endpunkte (FACIT-F, SF-36 Physical Component Score (-PCS) und Mental Component Score (-MCS), MCD-Symptomskala) • Gesamtüberleben • Dauerhaftes Abklingen der Symptome • Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome • Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich, männlich) • Ethnie (Kaukasier, nicht-Kaukasier) • Geographische Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum, Latein-Amerika) • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Kortikosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn (Ja, Nein) • MCD-Histologie durch unabhängige Bewertung (Hyalin-vaskulärer Typ, Plasmozytärer Typ, Gemischter Typ) • Systemische Therapie vor Studienbeginn erhalten (Ja, Nein)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation in MCD2001

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53
<i>Alter</i>		
Mittelwert (SD)	47,7 (13,4)	44,4 (13,3)
Median (min;max)	48 (27;78)	47 (20;74)
< 65 n (%)	24 (92,3)	51 (96,2)
≥ 65 n (%)	2 (7,7)	2 (3,8)
<i>Geschlecht n (%)</i>		
Männlich	22 (84,6)	30 (56,6)
Weiblich	4 (15,4)	23 (43,4)
<i>Ethnizität n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	12 (46,2)	19 (35,8)
Farbige	0	3 (5,7)
Asiaten	11 (42,3)	27 (50,9)
Andere	2 (7,7)	3 (5,7)
Unbekannt oder nicht angegeben	1 (3,8)	1 (1,9)
<i>Region n (%)</i>		
EMEA	8 (30,8)	13 (24,5)
Nordamerika	5 (19,2)	10 (18,9)
Lateinamerika	2 (7,7)	4 (7,5)
Asien/Pazifik	11 (42,3)	26 (49,1)
<i>Histologischer Typ n (%)</i>		
Hyalin-vaskulärer Typ	8 (30,8)	18 (34,0)
Plasmozytärer Typ	5 (19,2)	13 (24,5)
Gemischter Typ	13 (50,0)	22 (41,5)
<i>ECOG-Performance-Status n (%)</i>		
0	10 (38,5)	22 (41,5)
I	16 (61,5)	24 (45,3)
II	0	7 (13,2)
> II	0	0
<i>Anzahl MCD-bezogener Symptome n (%)</i>		
Mittelwert (SD)	9,85 (6,208)	8,17 (6,028)
1	1 (3,8)	1 (1,9)
2	1 (3,8)	5 (9,4)
3	3 (11,5)	6 (11,3)
4	0	13 (24,5)
5	2 (7,7)	6 (11,3)
6-10	15 (57,7)	16 (30,2)
> 10	4 (15,4)	6 (11,3)
<i>Patienten mit MCD-Symptomatik nach CTCAE Graden n (%)</i>		
Grad 1	7 (26,9)	22 (41,5)
Grad 2	14 (53,8)	21 (39,6)
Grad 3	4 (15,4)	10 (18,9)
Grad 4	1 (3,8)	0
<i>Bereits systemische Therapie erhalten n (%)</i>		
Ja	17 (65,4)	29 (54,7)
Nein	9 (34,6)	24 (45,3)
Hämoglobin (g/L), Mittelwert (SD)	129,95 (25,7)	115,81 (24,7)

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn n (%)¹⁾</i>		
Ja	16 (61,5)	31 (58,5)
Analgetika	4 (15,4)	9 (17,0)
Kortikosteroide für die systemische Anwendung	9 (34,6)	13 (24,5)
Diuretika	4 (15,4)	5 (9,4)
Antazida	4 (15,4)	6 (11,3)
Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	3 (11,5)	0
Mineralstoffe	3 (11,5)	5 (9,4)
Psychoanaleptika	1 (3,8)	6 (11,3)
Psycholeptika	2 (7,7)	7 (13,2)

¹⁾ begleitende Therapien zu Studienbeginn, die mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Gruppe erhalten haben

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EMEA: Europa, mittlerer Osten, Afrika, MCD: Multizentrische Castleman-Krankheit, SD: Standardabweichung

Im Placebo-Arm waren deutlich mehr Männer randomisiert als im Siltuximab-Arm (84,6 % vs. 56,6 %). Im Siltuximab-Arm hatten weniger Patienten einen ECOG-Performance-Status von II als im Placebo-Arm (45,3 % vs. 61,5 %). Dafür hatten im Siltuximab-Arm 7 Patienten (13,2 %) einen ECOG-Performance-Status von II gegenüber keinem Patienten im Placebo-Arm. Kein Patient hatte einen ECOG-Performance-Status von > II. Patienten im Siltuximab-Arm hatten im Schnitt weniger MCD-bezogene Symptome als Patienten im Placebo-Arm. Zu Studienbeginn hatten im Siltuximab-Arm 22 Patienten (41,5 %) und im Placebo-Arm 19 Patienten (73,1 %) 6 oder mehr MCD-bezogene Symptome. Die häufigsten Symptome (mehr als 30 % in der Gesamtpopulation) in beiden Studienarmen waren zu Studienbeginn Fatigue (im Siltuximab-Arm 88,7 % vs. 80,8 % im Placebo-Arm), Unwohlsein (62,3 % vs. 57,7 %) Nachtschweiß (47,2 % vs. 61,5 %), periphere sensorische Neuropathie (34,0 % vs. 46,2 %), Anorexie (43,4 % vs. 23,1 %), Pruritus (32,1 % vs. 46,2 %), Dyspnoe (32,1 % vs. 42,3 %), geschwollene Glieder (20,8 % vs. 50,0 %), Hyperhidrose (28,3 % vs. 34,6 %) und Gewichtsverlust (30,2 % vs. 30,8 %) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Mit MCD in Zusammenhang stehende Symptome zu Studienbeginn

Symptom	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53
Patienten mit ≥ 1 Anzeichen und Symptom einer MCD	26 (100,0)	53 (100,0)
Fatigue	21 (80,8)	47 (88,7)
Unwohlsein	15 (57,7)	33 (62,3)
Nachtschweiß	16 (61,5)	25 (47,2)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (46,2)	18 (34,0)
Anorexie	6 (23,1)	23 (43,4)
Pruritus	12 (46,2)	17 (32,1)
Dyspnoe	11 (42,3)	17 (32,1)
Geschwollene Glieder	13 (50,0)	11 (20,8)
Hyperhidrose	9 (34,6)	15 (28,3)

Symptom	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53
Gewichtsverlust	8 (30,8)	16 (30,2)
Tumorschmerzen	7 (26,9)	12 (22,6)
Andere MCD-Symptome ¹⁾	6 (23,1)	12 (22,6)
Fieber	4 (15,4)	9 (17,0)
Haut Hyperpigmentierung	5 (19,2)	7 (13,2)
Periphere motorische Neuropathie	4 (15,4)	6 (11,3)
Gesichtsödeme	4 (15,4)	5 (9,4)
Periorbitale Ödeme	3 (11,5)	6 (11,3)
Makulopapulöser Hautausschlag	4 (15,4)	5 (9,4)
Pleuraerguss	3 (11,5)	5 (9,4)
Hautausschlag/Akne	5 (19,2)	3 (5,7)
Hautverhärtung	4 (15,4)	2 (3,8)
Autoimmunerkrankung	1 (3,8)	4 (7,5)
Nackenödem	2 (7,7)	3 (5,7)
Aszites	2 (7,7)	2 (3,8)
Generalisierte Ödeme	3 (11,5)	1 (1,9)
Stammödeme	2 (7,7)	1 (1,9)
Andere Hautirritationen	0	3 (5,7)
Lokalisierte Ödeme	2 (7,7)	0
Andere Störungen des Nervensystems	1 (3,8)	1 (1,9)
Papulopustulöser Hautausschlag	1 (3,8)	1 (1,9)
Perikarderguss	2 (7,7)	0
Störung des Immunsystems	1 (3,8)	0

¹⁾ Andere mit MCD in Zusammenhang stehende Zeichen und Symptome waren: abdominale Schmerzen, Übelkeit, Parästhesie, Proteinurie, Benommenheit, Raynaud-Syndrom, trockene Kehle, Insomnie, trockener Mund, Kopfschmerzen, Depression, Husten, Arthralgie, Schwindel, erektile Dysfunktion, Dysurie, Gynäkomastie, Herzklopfen, Schwellungen

Weniger Patienten im Siltuximab-Arm hatten bereits vor Einschluss in die Studie MCD2001 eine systemische Therapie erhalten, im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (54,7 % vs. 65,4 %) (Tabelle 2). Keiner dieser Patienten hatte dabei ein komplettes Ansprechen erreicht. Fast doppelt so viele Patienten im Siltuximab-Arm hatten ein partielles Ansprechen erreicht im Vergleich zu Patienten des Placebo-Arms (34,5 % vs. 17,6 %). Bei 37,9 % der Patienten im Siltuximab-Arm und bei 52,9 % der Patienten im Placebo-Arm hatte sich keine Verbesserung oder Verschlechterung im Zusammenhang mit der systemischen Therapie gezeigt und jeweils ein Patient in beiden Armen hatte einen Krankheitsprogress unter systemischer Therapie. Für jeweils 24 % der Patienten in beiden Armen war das Ansprechen aus der vorhergegangenen Therapie unbekannt. Die meisten Patienten im Siltuximab- und Placebo-Arm hatten Kortikosteroide (am häufigsten Dexamethason, Prednisolon und Prednison) erhalten (96,6 % vs. 88,2 %). Antineoplastische Arzneimittel (am häufigsten Cyclophosphamid, Vincristin und

Rituximab) hatten 58,6 % der Patienten im Siltuximab-Arm und 70,6 % der Patienten im Placebo-Arm erhalten.

In der Gesamtpopulation erhielten 47 Patienten (60 %) eine Begleitmedikation zu Studienbeginn (Tabelle 2). Die am häufigsten verabreichte Klasse von Begleittherapien bei Studienbeginn waren Kortikosteroide zur systemischen Anwendung (22 Patienten, 28%). 13 Patienten (24,5 %) in der Siltuximab-Gruppe und 9 Patienten (34,6 %) in der Placebo-Gruppe erhielten Kortikosteroide. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte hinsichtlich des Parameters Kortikosteroid-Gebrauch, weshalb eine gleiche Verteilung zwischen den Gruppen hätte angenommen werden müssen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) beschreibt dazu im Studienbericht, dass 3 Patienten der Siltuximab-Gruppe fälschlicherweise als Patienten mit Kortikosteroid-Therapie zu Beginn der Studie stratifiziert worden waren, obwohl diese Patienten zu Studienbeginn kein Kortikosteroid erhalten hatten. Im Placebo-Arm hatte ein Patient Kortikosteroide erhalten, war aber fälschlicherweise als Patient ohne begleitende Kortikosteroid-Therapie zu Studienbeginn stratifiziert worden.

Die Charakterisierung der Intervention einschließlich erlaubter und nicht erlaubter Begleitmedikation findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in MCD2001

Intervention	Kontrolle
Siltuximab + BSC Dosierung: 11 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen Dosismodifizierungen waren nicht erlaubt	Placebo (als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen) + BSC
<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 • Probanden, die zum Zeitpunkt des Screenings Kortikosteroide erhielten, wurden für die Studie in Erwägung gezogen, so lange die Dosis von Prednison nicht 1 mg/kg/Tag (oder äquivalente Dosierungen) überschritt und über die letzten vier Wochen konstant war oder sank. <p>Nicht erlaubte Medikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-Tumor-Substanzen gegen die Castleman Erkrankung, z.B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) ○ Therapien, die IL-6 oder den IL-6-Rezeptor als Target haben (z.B. Tocilizumab) ○ Zytotoxische Chemotherapie • Behandlung mit Biologika wie zum Beispiel anti-Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) Antikörpern (z.B. Infliximab, Adalimumab, Etanercept) • Eine Ausweitung oder Therapiebeginn mit Immunsuppressiva einschließlich Kortikosteroide mit Ausnahme einer stabilen Kortikosteroiddosis zur Behandlung und Prävention von allergischen Reaktionen 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • die Erythropoetinproduktions anregende Agenten (ESAs) • Die begleitende Therapie mit Immunsuppressiva war nicht erlaubt, außer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings Kortikosteroide erhielten, wurden für die Studie in Erwägung gezogen, so lange die Dosis von Prednison nicht 1 mg/kg/Tag (oder äquivalente Dosierungen) überschritt und über die letzten vier Wochen konstant war oder sank ○ Die Behandlung akuter allergischer Reaktionen ○ Sekundäre prophylaktische Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, um allergische Reaktionen zu vermeiden (z.B. Kontrastmittel oder Siltuximab) wurde nach Rücksprache mit dem Medical Monitor erlaubt. Kortikosteroid-Gabe für allergische Reaktionen auf Siltuximab war begrenzt auf 2 Dosen von 100 mg Hydrocortison (oder äquivalente Dosierung), zusätzlich zur Standard-Behandlung mit Antihistaminika und Paracetamol. 	

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 5: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie
Gesamtmortalität	Mortalität
Primärer Endpunkt: dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR) <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens von Tumoren und Symptomen¹⁾ • Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)¹⁾ 	Morbidität
Ansprechen des Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Ansprechen des Tumors • Dauer des Ansprechens des Tumors 	
Dauerhaftes Abklingen der Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome • Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome 	
Zeit bis zum Versagen der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Versagen der Behandlung (Rate) 	
Abbruch der Einnahme von Kortikosteroiden	
Zeit bis zur Verbesserung der Symptome gemessen mit der MCD-Symptomskala (MCD-SS)	
Zeit bis zur Verbesserung der Fatigue gemessen mit dem FACIT-F	
Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem SF-36	Lebensqualität
Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender UE	Sicherheit

¹⁾ Diese beiden Endpunkte werden aufgrund ihrer Operationalisierung als Unterpunkte des primären Endpunkts dargestellt, es handelt sich jedoch um sekundäre Endpunkte.

Die Endpunkte MCD-SS und FACIT-F wurden im Dossier der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet. Da beide Instrumente der Erfassung von Symptomen dienen, werden diese Instrumente in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, obgleich es sich um PRO-Instrumente handelt.

Im Studienprotokoll geplant und im Studienbericht analysiert war zusätzlich der Endpunkt Veränderung des Hämoglobins. Dieser Endpunkt wurde im Dossier nicht dargestellt. Da die Veränderung des Hämoglobins Teil der sequentiellen Testung der sekundären Endpunkte war (siehe Kapitel 2.6 für die Beschreibung der statistischen Umsetzung der Studie), wird die Operationalisierung trotzdem in der Nutzenbewertung dargelegt und die Ergebnisse werden ergänzend deskriptiv vorgestellt, aber in dieser Bewertung als nicht patientenrelevant angesehen.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie MCD2001 handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung stratifiziert nach Kortikosteroiden bei Studienbeginn durchgeführt. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes computergestütztes Randomisierungssystem. Jedem Patienten wurde durch ein Interactive Voice Response ein streng vertraulicher vierstelliger Randomisierungscode zugeteilt. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Zubereitungen von Siltuximab und Placebo waren nicht voneinander unterscheidbar.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Endpunkte in MCD2001

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Keine Ergebnismangegesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Mortalität					
Gesamtmortalität	ja	ja	ja	ja	niedrig
Morbidität					
Primärer Endpunkt: dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen ¹⁾	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ansprechen des Tumors ¹⁾	ja	ja	ja	ja	niedrig
Dauerhaftes Abklingen der Symptome ¹⁾	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Versagen der Behandlung	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch der Einnahme von Kortikosteroiden	ja	ja	ja	ja	niedrig

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Keine Ergebnismgesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Zeit bis zur Verbesserung im FACIT-F-Fragebogen	ja	nein ²⁾	ja	ja	niedrig
Zeit bis zur Verbesserung der MCD-SS	ja	nein ²⁾	ja	ja	niedrig
Lebensqualität					
Zeit bis zur Verbesserung des SF-36	ja	nein ²⁾	ja	ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschter Ereignisse	ja	ja	ja	ja	niedrig

¹⁾ Die Angaben für das Verzerrungspotential gelten auch für die Endpunkte Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens und die Dauer des Ansprechens.

²⁾ Es lagen nicht für alle Patienten Daten zur Lebensqualität vor. Daten wurden für die Überlebenszeitanalysen nicht ersetzt.

Abkürzungen: FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Skala, ITT: Intention-to-Treat, MCD: multiple Castleman-Krankheit, SF-36: Short Form-36

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtmortalität
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</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 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.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner absolut eindeutigen Erhebung und klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten patientenrelevanten Endpunkten.</p>

Mortalität	
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Primärer Endpunkt: Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Operationalisierung: <u>Endpunkt dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)</u> 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>Die Analyse war geplant, nachdem der letzte Patient alle für Woche 48 geplanten Untersuchungen abgeschlossen hatte. Der Endpunkt wurde für die verblindete Behandlungsphase erfasst. Patienten, die ein Versagen der Behandlung erlebten (und damit aus der Studie ausschieden oder Siltuximab unverblindet erhielten) sowie Patienten, bei denen ein Ansprechen nicht bestätigt werden konnte, gingen als non-Responder in die Auswertung des primären Endpunkts ein.</p> <p>Ein dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen war definiert als ein dauerhaftes, vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein dauerhaftes CR von Tumor und Symptomen war definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung sowie dem Rückgang aller Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen und zu Beginn der Studie vorhanden waren. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben. • Ein dauerhaftes PR von Tumor und Symptomen war definiert als der mindestens 50 %ige Rückgang der gesamten Tumormasse ohne Hinweise auf Therapieversagen bei der Symptomatik. Die Tumormasse war definiert als Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmessers einer jeden Indexläsion (SPD). 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><i>Definition Ansprechen des Tumors</i> Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde anhand der modifizierten Cheson-Kriterien beurteilt (Cheson et al., 2007). Es basierte auf der Bewertung von bildgebenden oder klinischen messbaren Index-Läsionen und von nicht-Index-Läsionen (nur qualitativ bewertet bzw. nicht messbar wie z.B. Knochenläsionen oder Zysten</p>

Morbidität	
	<p>oder Gruppen von zahlreichen kleinen Läsionen). Eine messbare Läsion musste zweidimensional (radiologisch oder photographisch) erfassbar sein. Die längste Achse wurde definiert als der größte diagonale Durchmesser (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 erfüllten aber dennoch als auffällig eingestuft worden waren, wurden, inklusive derer, die nicht exakt vermessen werden konnten (z.B. Leber und Milz), als nicht-messbar eingestuft.</p> <p>Ein vollständiges Ansprechen des Tumors wurde definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung. Ein partielles Ansprechen des Tumors wurde definiert als mindestens 50 %iger Rückgang der Tumormasse. Neben der Verbesserung im Ansprechen auf den Tumor mussten alle anderen evaluierbaren Erkrankungsparameter sich ebenfalls verbessern oder zumindest stabil bleiben.</p> <p>Für die genaue Definition des kompletten und partiellen Ansprechens des Tumors und die Durchführung der radiologischen Untersuchung sei auf die Operationalisierung zum Endpunkt Ansprechen des Tumors weiter unten in dieser Tabelle verwiesen.</p> <p><i>Definition Abklingen der Symptome</i></p> <p>Das Abklingen der Symptome wurde mittels des MCD-Gesamtsymptomatikwertes beurteilt. Hierfür wurde der aktuelle Status aller Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD stehen, mittels medizinischer Terminologie beschrieben und anhand der NCI-CTCAE-Kriterien (Version 4.0) bewertet. Die CTCAE-Kriterien werden von Grad 0 bis Grad 5 eingeteilt (Grad 0: Symptom nicht vorhanden; 1: mild; 2: moderat; 3: schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; 4: lebensbedrohlich; 5: Tod aufgrund UE [hier nicht relevant]).</p> <p>Alle Zeichen und Symptome wurden durch den Arzt zu Beginn eines jeden Zyklus mit dem jeweiligen Grad bewertet. Alle mit dem CTCAE-Grad bewerteten Zeichen und Symptome wurden zum Gesamtsymptomatikwert aufaddiert.</p> <p>Folgende Symptome wurden für die MCD-Gesamtsymptomatik prospektiv ausgewählt und berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue ○ Unwohlsein ○ Hyperhidrose ○ Nachtschweiß ○ Fieber ○ Gewichtsverlust ○ Anorexie ○ Tumorschmerz ○ Atemnot ○ Juckreiz • Autoimmunphänomene <ul style="list-style-type: none"> ○ Störung des Autoimmunsystems ○ Störung des Immunsystems • Wassereinlagerung

Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ geschwollene Glieder ○ Gesichtsödem ○ periorbitale Ödeme ○ generalisierte Ödeme ○ lokalisierte Ödeme ○ Stammödem ○ Nackenödem ○ Pleuraerguss ○ Perikarderguss ○ Genitalödem ○ Kapillarlecksyndrom ○ Aszites • Neuropathische Symptome <ul style="list-style-type: none"> ○ periphere sensorische Neuropathie ○ periphere motorische Neuropathie ○ andere Störungen des Nervensystems • Hauterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Haut Hyperpigmentierung ○ makulopapulöser Hautausschlag ○ andere Hautirritationen ○ papulopostulärer Hautausschlag ○ Hautausschlag/Akne ○ Hautverhärtung ○ Purpura <p><u>Endpunkt Dauer des Ansprechens von Tumor und Symptomen</u></p> <p>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. Der Endpunkt war als sekundärer Endpunkt geplant und im Studienbericht dargestellt.</p> <p><u>Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen von Tumor und Symptomen</u></p> <p>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. Der Endpunkt war als sekundärer Endpunkt geplant und im Studienbericht dargestellt.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</p> <p>Die Endpunktkomponente Abklingen der Symptome ist aus Sicht des pU patientenrelevant, da das Abklingen der Symptome vom Patienten direkt wahrnehmbar sei. Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten, seien mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden und könnten so zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Die MCD und ihre Symptome hätten zudem 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). Die Endpunktkomponente Ansprechen des Tumors (CR+PR) ist aus Sicht des pU patientenrelevant, da hierdurch die Morbidität der Patienten gesenkt werde und der Endpunkt Auskunft über die Tumortoxizität der Substanz</p>

Morbidität	
	<p>gäbe. Der pU argumentiert, dass in der Studie MCD2001 anhand der Daten des primären, kombinierten Endpunkts gezeigt werden konnte, dass mit einem Ansprechen des Tumors auch gleichzeitig eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, wie z.B. Fatigue, Fieber, neuropathische Beschwerden und Nachtschweiß einhergeht. Zusätzlich seien die Tumore bei der MCD häufig oberflächlich zu erkennen. Durch das Schrumpfen der äußerlich sichtbaren Tumore könne der Patient den Tumorrückgang plastisch nachvollziehen, was zu einem positiven psychologischen Effekt führe.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts:</p> <p>Die Operationalisierung des kompletten und partiellen Ansprechens des Tumors ist nachvollziehbar. Sie orientiert sich an den modifizierten Cheson-Kriterien, die für maligne Lymphome erstellt wurden (Cheson et al., 2007). Die Cheson-Kriterien umfassen Anforderungen an bildgebende Verfahren und Knochenmarksuntersuchungen sowie die Definitionen des kompletten und partiellen Ansprechens, der stabilen Erkrankung und der Progression. PET und Knochenmarksuntersuchungen waren in der Studie MCD2001 optional und wurden, sofern sie erhoben worden waren, nur für explorative Zwecke verwendet. Einige für PET spezifische Kriterien bei der Definition des Ansprechens entsprechend der Cheson-Kriterien entfielen daher für die Definition des Ansprechens in der Studie MCD2001. Davon abgesehen entsprechen die Definitionen des kompletten und partiellen Ansprechens in der MCD2001-Studie den Cheson-Kriterien.</p> <p>Die Operationalisierung für die Symptomkomponente des Endpunkts erfolgte mit Hilfe der Schweregradeinteilung der CTCAE-Kriterien, die für die Erfassung von UE entwickelt wurden. Insgesamt 34 Einzelsymptome wurden in 5 Gruppen (allgemeine Symptome, Autoimmunphänomene, Wassereinlagerungen, neuropathische Symptome und Hauterkrankungen) eingeteilt. Die Summe der Gruppen ergab einen Gesamtscore (Summe der Einzelsymptome gewichtet mit dem Schweregrad). Diese Form der Operationalisierung impliziert eine Gleichgewichtung der verschiedenen Symptome, die von unterschiedlicher Relevanz für Patienten sein können. Einige Symptome sind allerdings in der Schweregradausprägung nach CTCAE-Graden limitiert (z.B. Hyperhidrose und Hyperpigmentierung bis einschließlich Schweregrad 2), so dass lebensbedrohliche Symptome mit höherer Gewichtung in den Score eingehen.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Zur Validität des Endpunkts wurden vom pU keine aussagekräftigen Unterlagen vorgelegt, so dass diese nicht abschließend beurteilt werden kann. Die Cheson-Kriterien für die Bewertung des Tumoransprechens wurden ursprünglich für maligne Lymphome entwickelt und wurden im Rahmen dieser Studie auf MCD übertragen bzw. angepasst. Die Symptome und Zeichen der MCD, die in den MCD-Gesamtsymptomatikwert eingehen, wurden prospektiv bestimmt. Der Prozess und die Rationale für die Auswahl der Symptome des Gesamtsymptomatikwerts sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.</p> <p>Ein dauerhaftes CR von Tumor und Symptomen bedeutete die vollständige Abwesenheit aller Anzeichen der Erkrankung und aller Symptome, die zu Beginn der Studie vorhanden waren über 18 Wochen. Dies kann als patientenrelevant eingestuft werden. Damit das Kriterium PR erfüllt wurde, war kein Abklingen der Symptome erforderlich, sondern lediglich die Nichtverschlechterung (entsprechend der Kriterien für Therapieversagen). Die Patientenrelevanz des Endpunkts erscheint dann plausibel, wenn das partielle Tumoransprechen auch mit einem Rückgang der Symptome einhergeht. Die Patientenrelevanz einer bloßen Reduktion der Tumormasse ohne Veränderung der Symptomatik im Sinne der Definition der PR wurde vom pU nicht dargelegt und kann daher nicht beurteilt werden.</p>

Morbidity	
Endpoint	Addressing the Tumors
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Operationalisierung: <u>Addressing the Tumors</u> Das Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde anhand der modifizierten Cheson-Kriterien beurteilt (Cheson et al., 2007). Es basierte auf der Bewertung von bildgebenden oder klinisch messbaren Index-Läsionen und von nicht-Index-Läsionen (nur qualitativ bewertet bzw. nicht messbar, wie z.B. Knochenläsionen oder Zysten oder Gruppen von zahlreichen kleinen Läsionen). Eine messbare Läsion musste zweidimensional (radiologisch oder photographisch) erfassbar sein. Die längste Achse wurde definiert als der größte diagonale Durchmesser (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 erfüllten aber dennoch als auffällig eingestuft worden waren, wurden, inklusive derer, die nicht exakt vermessen werden konnten (z.B. Leber und Milz), als nicht-messbar eingestuft.</p> <p>Die genauen Definitionen des CR, PR, des stabilen Zustands der Erkrankung und der Progression des Tumors werden im Folgenden beschrieben.</p> <p><i>Komplettes Ansprechen des Tumors (CR) (modifiziert nach Cheson et al. (2007))</i> Ein CR wurde definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle nodalen Indexläsionen mussten sich auf die Größe normaler Lymphknoten zurückbilden. Die Größe, die als normal angesehen wurde, hing von der Größe des Lymphknotens zu Baseline ab. Es war zum Erreichen des CR nicht notwendig, dass beide Größenkriterien (≤ 15 mm bzw. ≤ 10 mm) gleichzeitig erreicht wurden. Milz- und Leberknoten und alle weiteren extranodalen Erkrankungszeichen mussten verschwunden sein. • Abnormale Lymphknoten waren solche mit entweder ≥ 16 mm im GTD unabhängig von der Messung der kurzen Achse oder ≥ 11 mm in der kürzesten Achse, unabhängig von der GTD-Messung. Lymphknoten mit ≥ 16 mm im GTD zu Baseline mussten sich auf ≤ 15 mm im GTD zurückbilden und Lymphknoten zwischen 11 und 15 mm im GTD und ≥ 11 mm in der kürzesten Achse zu Baseline mussten sich auf ≤ 10 mm zurückbilden. In einer Gruppe kleiner nodaler Läsionen musste mindestens eine nodale Läsion die Kriterien für abnormale Größe erfüllen, damit die Gruppe der Läsionen als nicht-Index-Läsion gewertet wurde. • Waren Milz und/oder Leber vor Beginn der Therapie auf Basis einer CT-Untersuchung vergrößert, sollten diese nach Therapie im bildgebenden Verfahren eine normale Größe wiedererlangt haben und alle Knoten, die mit der Lymphoproliferation in Verbindung standen, sollten verschwinden. <p><i>Partielles Ansprechen des Tumors (PR) (modifiziert nach Cheson et al. (2007))</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein PR wurde definiert als der mindestens 50 %ige Rückgang der Tumormasse definiert als SPD. Neben der Verbesserung im Ansprechen auf den Tumor mussten alle anderen evaluierbaren Erkrankungsparameter sich ebenfalls verbessern oder zumindest stabil bleiben. • Zu Baseline mussten bis zu 6 nodale oder extranodale Indexläsionen identifiziert werden. Nodale Indexläsionen wurden auf Basis der Größenkriterien für abnormale Lymphknoten identifiziert. Die Größenkriterien für die extranodalen Indexläsionen basierten auf den technischen Faktoren des Scans, der für die Beurteilung

Morbidität	
	<p>lung der Indexläsionen genutzt wurde. Extranodale Indexläsionen mussten mindestens 11 mm in der längsten Achse und das doppelte Rekonstruktionsintervall des Scans aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu Baseline vorhandene multiple Indexläsionen mussten sich um mindestens 50 % der SPD zurückbilden. Wenn es sich um eine singuläre Indexläsion handelte, musste eine 50 %ige Reduktion im GTD erreicht werden. Keine Vergrößerung anderer Erkrankungsorte, die nicht als Indexläsionen zu Baseline bestimmt worden waren (andere Lymphknoten, knotenförmige Raumforderungen, Milz- oder Leberknoten, andere extranodale Läsionen), durften auftreten. • Keine neuen Erkrankungsorte sollten auftreten. <p><i>Stabiler Zustand des Tumors</i></p> <p>Ein stabiler Zustand des Tumors lag vor, wenn ein vollständiger oder partieller Rückgang des Tumors nicht erreicht wurde, es aber auch kein Anzeichen einer Progression gab.</p> <p><i>Progression des Tumors (PD)</i></p> <p>Ein PD wurde definiert als ein ≥ 50 %iger Anstieg der Tumormasse 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> <ul style="list-style-type: none"> • Das Auftreten einer neuen nodalen Läsion, die zu Baseline normal groß oder nicht vorhanden war und die während oder am Ende der Therapie ≥ 16 mm in GTD oder ≥ 11 mm in der kürzesten Achse maß, wurde als Progression bezeichnet, selbst wenn sich die Größe anderer Läsionen verringerte. • Das Auftreten jeder neuen eindeutigen extranodalen Läsion, die vom Arzt als nicht gutartig eingeschätzt wurde, wurde als Progression bezeichnet. Neue eindeutige extranodale Läsionen mussten nicht ≥ 16 mm in GTD messen, um als Progression zu gelten (mit Ausnahme von Hautläsionen). • Bewertung von multiplen Indexläsionen: wenn mehrere Index-Läsionen (nodale Läsionen, Milz- oder Leberknötchen oder andere extranodale Läsionen) zu Studienbeginn identifiziert wurden, war für die Feststellung einer PD ein Anstieg ≥ 50 % im SPD aller Indexläsionen erforderlich. Wenn jedoch die SPD um ≥ 50 % im Vergleich zum Nadir (kleinste gemessene SPD, unabhängig vom Zeitpunkt der Messung) gestiegen war, aber alle nodalen Läsionen auf Normalgröße zurückgegangen und alle extranodalen Erkrankungen aufgelöst waren, wurde keine PD angenommen. • Bewertung einer singulären nodalen Indexläsion: Wenn nur eine nodale Index-Läsion zu Studienbeginn mit einer kurzen Achse < 11 mm zum Nadir identifiziert wurde, bedurfte es für die Bezeichnung der PD einer Steigerung von 50 % im Bereich der singulären Indexläsion. Zusätzlich musste sich, um als PD berücksichtigt zu werden, der Lymphknoten auf eine Größe von 15 mm \times 15 mm oder mehr als 15 mm in der GTD vergrößern. Wenn nur eine nodale Index-Läsion zu Studienbeginn mit einer kurzen Achse ≥ 11 mm zum Nadir identifiziert wurde, bedurfte es für die Bezeichnung der PD einer Erhöhung der GTD ≥ 50 % der singulären Indexläsion. Zusätzlich musste sich, um als PD zu gelten, der Lymphknoten auf eine Größe von 15 mm \times 15 mm oder mehr als 15 mm in der GTD vergrößern. • Nodale Nicht-Indexläsionen mussten für die Beurteilung als PD die gleichen quantitativen Anforderungen erfüllen wie nodale Indexläsionen. Wenn eine Gruppe von Lymphknoten als Nicht-Index-Krankheit identifiziert wurde, musste mindestens eine nodale Läsion die quantitativen Anforderungen erfüllen, bevor

Morbidität	
	<p>eine Progression festgestellt werden konnte. Eine Erhöhung der Zahl kleiner Lymphknoten sollte dokumentiert werden, führte aber nicht zu einer Nicht-Index Progression.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung einer singulären extranodalen Läsion: Wenn nur eine singuläre extranodale Indexläsion zu Studienbeginn mit einer kurzen Achse < 11 mm im Nadir identifiziert wurde, bedurfte es für die Bezeichnung der PD einer Steigerung von $\geq 50\%$ der Fläche der singulären Indexläsion. Es war keine minimale Größe definiert. Wenn nur eine singuläre extranodale Indexläsion zu Studienbeginn mit einer kurzen Achse ≥ 11 mm im Nadir identifiziert wurde, bedurfte es für die Bezeichnung der PD einer Steigerung von 50 % im GTD der singulären Indexläsion. Es war keine minimale Größe definiert. <p><i>Radiologische Untersuchungen</i></p> <p>Es wurden radiologische Untersuchungen durch die lokalen Radiologen durchgeführt, ausgewertet und im CRF dokumentiert. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen durch unabhängige, verblindete Radiologen bewertet. Die Ergebnisse dieser Bewertung wurden den Prüfärzten nicht vorgelegt und beeinflussten daher die Entscheidung eines möglichen Abbruchs der Studienbehandlung oder einer Folgebehandlung nicht. Die klinischen Entscheidungen des verblindeten Prüfärztes basierten auf den primären Bewertungen der Daten. Nach der Finalisierung der bildgebenden Auswertungen, bewertete ein unabhängiger medizinischer Reviewer die bildgebenden Untersuchungen und die klinischen Daten, um das radiologische Ansprechen und das Datum der Progression zu ermitteln. Der unabhängige medizinische Reviewer blieb während der gesamten Studienlaufzeit verblindet, auch wenn Patienten bereits unverblindet mit Siltuximab behandelt wurden. Die Evaluation durch den unabhängigen medizinischen Reviewer war final und die primäre Basis für die Analyse aller Endpunkte zur Effektivität.</p> <p>Radiologische Bildgebung umfasste die folgenden Bewertungen: dezidiertes diagnostischer computertomographischer (CT)-Scan von Hals, Brust, Bauch und Becken zu jedem Zeitpunkt der radiologischen Beurteilung. Optionaler Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Scan (von der Schädelbasis zum proximalen Femur). Radiologische Bildgebung war erforderlich zum Screening, alle 9 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung unabhängig von Verzögerungen der Behandlung, danach alle 3 Monate bis zu 2 Jahren der Behandlung und danach alle 6 Monate bis zum klinischen cut off für die Primäranalyse. Weitere Bildgebung musste, wenn möglich, bei Beendigung der Behandlung durchgeführt werden, wenn keine Tumorprogression dokumentiert war. Alle Bilder wurden für die unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung genutzt. PET-Scan-Ergebnisse (falls durchgeführt) wurden nicht in der Bewertung des Ansprechens berücksichtigt, wurden aber für mögliche explorative Analysen erfasst. Die radiologischen Bewertungen konnte bis zu 7 Tage vor oder 7 Tage nach dem geplanten Termin durchgeführt werden.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR)</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens des Tumors (CR+PR) wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten 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>Zeit bis zum Ansprechen des Tumors</u></p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen des Tumors (CR+PR) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz des Ansprechens.</p>

Morbidität	<p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</p> <p>Der Endpunkt Ansprechen des Tumors (CR+PR) ist aus Sicht des pU patientenrelevant, da hierdurch die Morbidität der Patienten gesenkt werde und der Endpunkt Auskunft über die Tumortoxizität der Substanz gäbe. Der pU argumentiert, dass in der Studie MCD2001 anhand der Daten des primären, kombinierten Endpunkts gezeigt werden konnte, dass mit einem Ansprechen des Tumors auch gleichzeitig eine Verringerung von patientenrelevanten Symptomen, wie z.B. Fatigue, Fieber, neuropathische Beschwerden und Nachtschweiß einhergeht. Zusätzlich seien die Tumore bei der MCD häufig oberflächlich zu erkennen. Durch das Schrumpfen der äußerlich sichtbaren Tumore könne der Patient den Tumorrückgang plastisch nachvollziehen, was zu einem positiven psychologischen Effekt führe.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts:</p> <p>Die Operationalisierung des Ansprechens des Tumors ist nachvollziehbar. Sie orientiert sich an den modifizierten Cheson-Kriterien, die für maligne Lymphome erstellt wurden (Cheson et al., 2007). Die Cheson-Kriterien umfassen Anforderungen an bildgebende Verfahren und Knochenmarksuntersuchungen sowie die Definitionen des kompletten und partiellen Ansprechens, der stabilen Erkrankung und der Progression. PET und Knochenmarksuntersuchungen waren in der Studie MCD2001 optional und wurden, sofern sie erhoben worden waren, nur für explorative Zwecke verwendet. Einige für PET spezifische Kriterien bei der Definition des Ansprechens entsprechend der Cheson-Kriterien entfielen daher für die Definition des Ansprechens in der Studie MCD2001. Davon abgesehen entsprach die Definition des Ansprechens in der MCD2001 Studie den Cheson-Kriterien.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Zur Validität des Endpunkts wurden vom pU keine aussagekräftigen Unterlagen vorgelegt, so dass diese nicht abschließend beurteilt werden kann. Die Cheson-Kriterien für die Bewertung des Tumoransprechens wurden für maligne Lymphome entwickelt und auf MCD übertragen bzw. angepasst. Die Patientenrelevanz einer Reduktion der Tumormasse ohne Veränderung der Symptomatik wurde vom pU nicht dargelegt und kann daher nicht beurteilt werden.</p>
Endpunkt	<p>Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome</p>
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Operationalisierung:</p> <p><u>Dauerhaftes Abklingen (CR+PR) oder dauerhaftes vollständiges Abklingen (CR) der Symptome</u></p> <p>Das Abklingen der Symptome wurde mittels des MCD-Gesamtsymptomatikwertes beurteilt. Hierfür wurde der aktuelle Status aller Anzeichen und Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD stehen, mittels medizinischer Terminologie beschrieben und anhand der NCI-CTCAE-Kriterien (Version 4.0) bewertet. Die CTCAE-Kriterien werden von Grad 0 bis Grad 5 eingeteilt (Grad 0: Symptom nicht vorhanden; 1: mild; 2: moderat; 3: schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; 4: lebensbedrohlich; 5: Tod aufgrund UE [hier nicht relevant]). Alle Zeichen und Symptome wurden durch den Arzt zu Beginn eines jeden Zyklus mit dem jeweiligen Grad bewertet. Alle mit dem CTCAE-Grad bewerteten Zeichen und Symptome wurden zum Gesamtsymptomatikwert aufaddiert.</p> <p>Die MCD-Gesamtsymptomatik umfasste folgende Symptome: allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD (Fatigue, Unwohlsein, Hyperhidrose, nächtliche Schweißbrüche, Fieber, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Tumorschmerzen, Atemnot und Juckreiz), Autoimmunphänomene (Störung des Autoimmunsystems, Störung des Immunsystems), Wassereinlagerung (geschwollene Glieder, Gesichts-</p>

Morbidität	
	<p>ödem, periorbitale Ödeme, generalisierte Ödeme, lokalisierte Ödeme, Stamm-ödem, Nackenödem, Pleuraerguss, Perikarderguss, Genitalödem, Kapillarlecksyndrom, Aszites), Neuropathie (periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, andere Störungen des Nervensystems) und Hauterkrankungen (Haut Hyperpigmentierung, makulopapulöser Hautausschlag, andere Hautirritationen, papulopostulärer Hautausschlag, Hautausschlag/Akne, Hautverhärtung, Purpura). 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 dauerhaftes CR der Symptome 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 PR der Symptome wurde definiert als ein ≥ 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 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 wurde definiert als eine ≥ 25 %ige Steigerung des MCD-Gesamtsymptomatikwertes der Ausgangswerte bevor ein Versagen der Behandlung auftrat. <p><u>Dauer des dauerhaften Abklingens (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingens (CR) der Symptome</u></p> <p>Die Dauer des Abklingens der Symptome wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten CR oder PR bzw. vom ersten dokumentierten CR bis hin zu einer Progression der Symptome bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.</p> <p><u>Zeit bis zum dauerhaften Abklingen (CR+PR) oder dauerhaften vollständigen Abklingen (CR) der Symptome</u></p> <p>Die Zeit bis zum Abklingen der Symptome wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis hin zum ersten dokumentierten CR oder PR bzw. bis hin zum ersten dokumentierten CR.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</p> <p>Der Endpunkt Abklingen der Symptome ist aus Sicht des pU patientenrelevant, da das Abklingen der Symptome vom Patienten direkt wahrnehmbar sei. Symptome, die in Zusammenhang mit MCD auftreten, seien mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden und könnten so zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Die MCD und ihre Symptome hätten zudem 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).</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts:</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte mit Hilfe der Schweregradeinteilung der CTCAE-Kriterien. Insgesamt 34 Einzelsymptome wurden in 5 Gruppen (allgemeine Symptome, Autoimmunphänomene, Wassereinlagerungen, neuropathische Symptome und Hauterkrankungen) eingeteilt. Die Summe der Gruppen ergab einen Gesamtscore (Summe der Einzelsymptome gewichtet mit dem Schweregrad). Diese Form der Operationalisierung impliziert eine Gleichgewichtung der verschiedenen Symptome, die von unterschiedlicher Relevanz für Patienten sein können. Einige Symptome sind allerdings in der Schweregradausprägung nach CTCAE-Graden limitiert (z.B. Hyperhidrose und Hyperpigmentierung bis einschließlich</p>

Morbidität	
	<p>Schweregrad 2), so dass lebensbedrohliche Symptome mit höherer Gewichtung in den Score eingehen.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Die Symptome und Zeichen der MCD, die in den MCD-Gesamtsymptomatikwert eingehen, wurden prospektiv bestimmt. Der Prozess und die Rationale für die Auswahl der Symptome des Gesamtsymptomatikwerts sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Ein dauerhaftes CR der Symptome bedeutete die vollständige Abwesenheit aller Symptome, die zu Beginn der Studie vorhanden waren über 18 Wochen. Dies kann als patientenrelevant eingestuft werden. Damit das Kriterium PR erfüllt wurde, war ein Abklingen der Symptome um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert erforderlich, welches über mindestens 18 Wochen anhielt. Die Patientenrelevanz dieses Responsekriteriums wurde vom pU nicht dargelegt und kann nicht abschließend beurteilt werden.</p>
Endpunkt	Zeit bis zum Versagen der Behandlung
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <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 <ul style="list-style-type: none"> • erkrankungsrelevante Symptome entsprechen den 34 Symptomen, die laut Definition des pU mit MCD in Verbindung stehen (siehe Operationalisierung des Endpunkts Abklingen der Symptome weiter oben in dieser Tabelle) • gilt nicht für nicht-schwächende Symptome, wie geringer Anorexie ohne signifikanten Gewichtsverlust oder Mangelernährung, oder für klinisch nicht bedeutende Laborbefunde 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 ECOG-Leistungsstatus um mehr als einen Punkt) trotz der BSC-Behandlung 4. Radiologische Progression gemessen anhand der modifizierten Cheson-Kriterien (Cheson et al., 2007) (siehe Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen des Tumors weiter oben in dieser Tabelle) 5. Start einer weiteren Therapie zur Behandlung der MCD, z.B. mit laut Protokoll verbotenen Substanzgruppen <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass das Eintreten eines der genannten Kriterien das Versagen der Therapie bedeute und die Chancen des Patienten auf eine Heilung gemindert seien.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus 5 Komponenten. Zwei Komponenten beziehen sich auf eine Verschlechterung der MCD-relevanten Symptome. Zwei weitere Endpunkte beziehen sich auf eine Progression, gemessen mittels ECOG-Leistungsstatus und als radiologische Progression anhand der Cheson-Kriterien (Cheson et al., 2007). Das 5. Kriterium beinhaltet den Beginn einer neuen MCD-Therapie.</p>

Morbidität	
	<u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Vom pU wurde keine Validierung des Endpunkts vorgenommen. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts lässt sich nicht abschließend beurteilen.
Endpunkt	Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Der Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung wurde definiert als die Anzahl von Patienten, die zu Beginn der Studie eine Kortikosteroid-Therapie erhielten und diese für mindestens 9 konsekutive Wochen während der verblindeten Behandlungsphase absetzen konnten. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU argumentiert, dass der Einsatz von Kortikosteroiden für den Patienten eine besondere Belastung und ein besonderes Risiko darstelle, da Kortikosteroide mit einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert seien. Einige dieser schweren Nebenwirkungen seien Knochenfrakturen, Osteoporose, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und Übergewicht. Die Möglichkeit des Absetzens dieser Therapie stelle für den Patienten also eine körperliche und seelische Entlastung dar (Manson et al., 2009). Der pU argumentiert zudem, dass der Endpunkt auf das Ansprechen von MCD auf Siltuximab hinweist.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Einnahme von Kortikosteroiden steht in Zusammenhang mit u.a. Knochenfrakturen, Magenbeschwerden, Immunsuppression, psychiatrischen Erkrankungen und Hauterkrankungen (Manson et al., 2009). Das Absetzen von Kortikosteroiden kann eine Entlastung für den Patienten darstellen, da das Risiko für kortikosteroidinduzierte Nebenwirkungen sinkt. Der pU legt keine aussagekräftigen Unterlagen zur Validierung dieses Endpunkts vor, so dass keine abschließende Einschätzung vorgenommen werden kann.
Endpunkt	Verbesserung der MCD-SS
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Der MCD-SS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome. Der Fragebogen umfasst 16 Symptome: Husten, Kurzatmigkeit, Appetitverlust, Müdigkeit, Fatigue, Energielosigkeit, Schwächegefühl, Entzündung oder Ausschlag der Haut, Juckreiz, Taubheit/Kribbeln, Schmerzen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Schwellungen oder Ödeme in anderen Körperregionen, Nachtschweiß, starkes Schwitzen am Tage. Die Schwere der Symptome kann auf einer 6-Punkte-Likert-Skala von 0 „nicht erlebt“ bis 5 „sehr schwer“ abgetragen werden. Der schlechtmöglichste Wert ist 10, der bestmögliche Wert ist 0. Der MCD-SS besteht aus einem Gesamtscore aller 16 Items und aus drei Subskalen, einer Subskala zu Fatigue, einer Subskala zu Ausschlag/Juckreiz und einer Subskala zum Schwitzen. Der Fragebogen bezieht sich jeweils auf die letzten 24 Stunden. Es wurde die Zeit bis eine Verbesserung im MCD-SS-Gesamtwert auftrat evaluiert, definiert als der Zeitpunkt von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung des Wertes um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn während der verblindeten Behandlungsphase. Zudem wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die eine Verbesserung um ≥ 1 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn während der verblindeten Behandlungsphase erreichten. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung keine ausreichende Verbesserung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt

Morbidität	
	<p>des letzten Erfassens des MCD-SS-Wertes vor der Entblindung zensiert. Der MCD-SS wurde am ersten Tag jedes Zyklus erfasst, zudem an Tag 8 und Tag 15 des ersten Zyklus und bei der letzten Visite.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Im Dossier wird der Endpunkt MCD-SS der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet. Der pU argumentiert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant sei, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der MCD-SS wurde für die Bewertung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome für die Studie MCD2001 entwickelt und war zuvor nicht validiert. Die Entwicklung und Validierung des Fragebogens erfolgte im Rahmen der Durchführung der Studie MCD2001. Das Konzept für den MCD-SS-Fragebogen basierte zunächst auf einer Literaturrecherche und Daten, die in der MCD2001-Studie erhoben wurden. Eine Beschreibung der Literaturrecherche und der Vorauswahl der Items für das MCD-SS-Instrument ist den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Um die Inhaltsvalidität des MCD-SS und die endgültige Auswahl der Items zu bestimmen, wurden qualitative Befragungen durchgeführt. Dafür wurden 12 Patienten mit MCD aus zwei großen universitären medizinischen Forschungseinrichtungen rekrutiert und interviewt. Es wurden 7 Männer und 5 Frauen befragt. Die Patienten beschrieben eine große Bandbreite an Symptomerfahrungen mit deutlichen Unterschieden zwischen den Befragten. Die häufigsten genannten Symptome waren Fatigue (10), Schwitzen (9), Schmerzen (8), Müdigkeit (8), Hautausschlag (7), geschwollene Lymphknoten (6), Schwellungen/Ödeme (5), Kurzatmigkeit (5), Gewichtsverlust (5), Fieber (4), Appetitverlust (4), Taubheit/Kribbeln (4), Husten (3), Energielosigkeit (3), Gewichtszunahme (3). Neben den Patienteninterviews wurden 7 klinische Experten befragt. Die Auswahl der Experten wurde nicht beschrieben. Die von den Experten genannten Symptome waren konsistent mit den Symptomen, die die Patienten in den qualitativen Interviews nannten. Zur Validierung der Verständlichkeit des Fragebogens wurden zusätzlich 10 qualitative Interviews durchgeführt.</p> <p>Die psychometrische Validierung des Fragebogens wurde anhand der Studienpopulation der Studie MCD2001 vorgenommen. Die Test-Retest-Reliabilität wurde mittels Intraklassenkorrelationskoeffizienten aus Daten der ersten zwei Erfassungen der MCD-SS, am ersten Tag des ersten Zyklus und am achten Tag des ersten Zyklus erhoben. Da die Patienten bei der ersten Befragungsrunde noch nicht, bei der zweiten jedoch schon unter Therapie waren, besteht die Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse der Test-Retest-Reliabilität. Der Intraklassenkoeffizient für den Gesamtscore lag bei 0,73 und für die Subskalen Fatigue, Ausschlag/Juckreiz und Schwitzen bei 0,76, 0,65 und 0,81. Die Konstruktvalidität wurde am ECOG-Performance-Score getestet. Es wurde angenommen, dass für Patienten mit höheren Werten auf dem ECOG-Performance-Score schlechtere MCD-SS Werte beobachtet würden. Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung zeigten für den ECOG-Grad 0 einen Mittelwert des MCD-SS von 1,9, für Grad 1 von 2,8 und für Grad 2 von 4,0. Die Veränderungssensitivität wurde zum dritten Zyklus anhand der SF-36-PCS und MCS-Scores gemessen. Für den SF-36-PCS und MCS wurde von einer MID von 5 Punkten ausgegangen. Zusätzlich wurde die Veränderungssensitivität anhand des Tumoransprechens (PR und SD) gemessen. Eine Verschlechterung des SF-36-PCS um 5 Punkte entsprach im Mittel einer Verschlechterung des MCD-SS um 0,22 Punkte, eine Veränderung des SF-36-PCS zwischen -5 und +5 Punkten einer leichten Verbesserung des MCD-SS um 0,15 und eine Verbesserung von > 5 Punkten einer Verbesserung von 1,4 Punkten. Für den SF-36-MCS zeigte sich bei einer Verschlechterung von mehr als 5 Punkten keine Änderung auf dem MCD-SS, für eine Veränderung von -5 bis +5 eine leichte Verbesserung von 0,4</p>

Morbidität	
	<p>und für eine Verbesserung > 5 eine Verbesserung auf dem MCD-SS von 0,8 Punkten. Für das Tumoransprechen zeigte sich kein konsistenter Zusammenhang. Eine stabile Erkrankung zeigte zum Zyklus 3 eine mittlere Verbesserung von 0,5 und ein partielles Ansprechen eine Verbesserung von 0,4 Punkten auf dem MCD-SS. Die MID wurde anhand der Daten aus der Studie MCD2001 über ein verteilungsbasiertes Verfahren bestimmt und lag bei 0,75.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Validität des MCD-SS-Fragebogens kann nicht endgültig beurteilt werden. Die Auswahl von Symptomen, die per Selbstauskunft angegeben werden, erscheint vor dem Hintergrund der Validierung anhand der qualitativen Interviews mit Patienten und Experten adäquat. Es ist nicht sicher, wie sensitiv der Fragebogen auf Änderungen reagiert. Die Validierung des Fragebogens hinsichtlich der Veränderungssensitivität wurde deskriptiv anhand der SF-36-Domänen PCS und MCS vorgenommen sowie anhand des Tumoransprechens. Für das Tumoransprechen zeigte sich kein konsistenter Zusammenhang. Zudem wäre eine Vorvalidierung des Fragebogens wünschenswert gewesen, statt die Validierung an der Studienpopulation der MCD2001 durchzuführen, in der die Veränderung auf dem MCD-SS ein sekundärer Endpunkt war. Die verteilungsbasierte MID beträgt 0,75 Punkte (die Hälfte der SD zu Studienbeginn). Die im Studienbericht und Dossier angegebene MID von 1 (vom pU von 0,75 aufgerundeter Wert) wird als angemessen angesehen.</p>
Endpunkt	
Verbesserung der Fatigue gemessen mit dem FACIT-F-Fragebogen	
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Es wurde die Zeit bis eine Verbesserung im FACIT-F auftrat berichtet, definiert als der Zeitpunkt von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung des Wertes um ≥ 3 Punkte während der verblindeten Behandlungsphase im Vergleich zu Studienbeginn. Zudem wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte während der verblindeten Behandlungsphase im Vergleich zu Studienbeginn erreichten. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung keine ausreichende Verbesserung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Erfassens des FACIT-F-Wertes vor der Entblindung zensiert.</p> <p>Der FACIT-F wurde am ersten Tag jedes Zyklus erfasst, zudem an Tag 8 und Tag 15 des ersten Zyklus und bei der letzten Visite.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Im Dossier wird der Endpunkt der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet. Der pU argumentiert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant sei, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>FACIT-F ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT-) Fragebogens. Die Skala umfasst 13 Items, in welchen der individuelle Level von Fatigue während der üblichen Tagesaktivitäten in der vergangenen Woche gemessen wird.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) I feel fatigued 2) I feel weak all over 3) I feel listless ("washed out") 4) I feel tired 5) I have trouble starting things because I am tired 6) I have trouble finishing things because I am tired 7) I have energy

Morbidität	
	<p>8) I am able to do my usual activities 9) I need to sleep during the day 10) I am too tired to eat 11) I need help doing my usual activities 12) I am frustrated by being too tired to do the things I want to do 13) I have to limit my social activity because I am tired</p> <p>Die Fragen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (4 = überhaupt nicht müde zu 0 = sehr müde) gemessen. Der schlechtmöglichste Wert des Fragebogens liegt bei 65 und der bestmögliche bei 0 Punkten. Die FACIT-Fatigue-Skala ist eine von vielen verschiedenen FACIT-Skalen.</p> <p>Der generische Kern des FACIT-Fragebogens besteht aus den Domänen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). In der Studie MCD2001 wurde nur der Fatigue-spezifische Teil des Fragebogens, nicht aber der generische Teil verwendet.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Fatigue war in der Studie MCD2001 das bei allen Patienten am häufigsten genannte Symptom. Im FACIT-F-Fragebogen wird es als einziges Symptom adressiert. Darüber hinaus wird es neben anderen Symptomen auch im MCD-Gesamtsymptomatikwert, im MCD-SS und im SF-36-PCS erfasst.</p> <p>Eine MID von 3 Punkten für die FACIT-F-Skala wurde bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Fatigue validiert (Cella et al., 2002). Für den FACIT-F liegen verschiedene Validierungsstudien, z.B. für Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen, vor (Signorovitch et al., 2011; Cella et al., 2005; Tinsley et al., 2011). Der Endpunkt wird in der Endpunktkategorie Morbidität abgebildet und kann als patientenrelevant angesehen werden. Da es sich bei Fatigue um das häufigste Symptom bei Patienten mit MCD handelt, ist die spezielle Betrachtung dieses Symptoms für die Patientenpopulation adäquat.</p>
Endpunkt	Erhöhung des Hämoglobins
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Erhöhung des Hämoglobins wurde definiert als die Erhöhung (Mittelwert) in Woche 13 um 15 g/L oder mehr im Vergleich zu Baseline ohne Bluttransfusion. Der Hämoglobinwert wurde bei Patienten bestimmt, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten hatten und zu Baseline einen erniedrigten Hämoglobinwert aufwiesen sowie mindestens eine Hämoglobinmessung im Follow-up hatten (hemoglobin response-evaluable population). Der Anteil der Patienten mit einem Anstieg um 15 g/L zu Woche 13 wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test (adjustiert für Kortikosteroid-Einnahme) zwischen den Gruppen verglichen.</p> <p>Zusätzlich wurden noch die maximale Änderung des Hämoglobins im Vergleich zu Baseline und der Anstieg um mindestens 20 g/L in Woche 13 ermittelt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der Endpunkt wurde im Dossier nicht aufgeführt.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der Endpunkt war im Studienprotokoll geplant und im Studienbericht analysiert, jedoch im Dossier nicht dargestellt. Da die Veränderung des Hämoglobins Teil der</p>

Morbidität	
	sequentiellen Testung der sekundären Endpunkte war (siehe Kapitel 2.6 für die Beschreibung der statistischen Umsetzung der Studien), werden die Ergebnisse trotzdem ergänzend deskriptiv vorgestellt, aber in dieser Bewertung als nicht patientenrelevant angesehen.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Der SF-36-Fragebogen beinhaltet acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden.</p> <p>Aus dem SF-36 wurden zwei Summenscores abgeleitet, der physical component score (PCS) und der mental component score (MCS). In der Studie MCD2001 wurden die Summenscores bestimmt. Es wurde die Zeit bis eine Verbesserung im PCS oder MCS auftrat erhoben, definiert als der Zeitpunkt von der Randomisierung bis hin zu einer Verbesserung des Wertes um ≥ 5 Punkte während der verblindeten Behandlungsphase im Vergleich zu Studienbeginn. Zudem wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die während der verblindeten Behandlungsphase eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn erreichten. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung keine ausreichende Verbesserung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erfassung des SF-36-Wertes vor der Entblindung zensiert. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>Der SF-36 wurde zu den Zyklen 1, 3 und 6 erfasst und danach zu jedem dritten weiteren Zyklus sowie zur letzten Visite.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU argumentiert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar patientenrelevant sei, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den PCS und MCS beschreibt das Manual MID von 3 Punkten (Ware et al., 2007). Das Responderkriterium von 5 Punkten ist vor diesem Hintergrund als angemessen zu werten.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Sicherheit und Toxizität wurde mittels Kontrolle von Vitalzeichen, Gewicht, Laborwerten (Hämatologie, Serumlabor, Gerinnung) und mittels EKG überprüft und nach NCI-CTCAE (Version 4.0) kodiert. Die folgenden Sicherheitsendpunkte, die während der Behandlungsphase (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung des informed consent bis 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Studienmedikation und nach Verabreichung von mindestens einer Dosis) auftraten, wurden erhoben: Unerwünschte Ereignisse (UE) und UE \geq Grad 3, schwerwiegende UE (SUE) und SUE \geq Grad 3, UE, die zum Therapieabbruch oder zur Unterbrechung der Therapie führten und UE, die zum Tode führten. Traten UE nach mehr als 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Studienmedikation auf, wurden sie berichtet, sofern der kausale Zusammenhang des UE mit der Medikation als möglich (possible), wahrscheinlich (probable) oder sehr wahrscheinlich (very likely) eingestuft wurde. SUE waren innerhalb von 24h nach Auftreten dem Sponsor zu berichten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Die folgenden Vitalzeichen wurden zusätzlich erhoben und dokumentiert: Temperatur, Blutdruck, Herzfrequenz; außerdem wurden EKGs aufgezeichnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf der Basis der safety analysis population, also der Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte. Vom pU als UE von besonderem Interesse eingestuft waren: Infusionsreaktionen, die auf Siltuximab/Placebo deuteten, Infektionen, Thrombozytopenien und Neutropenien. UE wurden zusätzlich in Patientenjahren pro Behandlungsgruppe ausgewiesen. Die Ergebnisse wurden getrennt für die verblindete Behandlungsphase und für die anschließende nicht-verblindete Phase berichtet.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass das Auftreten von UE einen patientenrelevanten Endpunkt darstelle, da sowohl ein gelegentliches Auftreten höhergradiger UE als auch ein längerfristiges Vorhandensein niedriggradiger UE mit einer Reduktion der Funktionalität der Patienten und ihrer Lebensqualität assoziiert sein könne.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der pU analysierte und berichtete diejenigen UE, die vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation während der verblindeten Behandlungsphase auftraten bzw. auch danach bei einem wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. UE von besonderem Interesse wurden benannt. Den unterschiedlich langen Expositionszeiten in den Behandlungsgruppen wurde durch den Vergleich der Inzidenz von UE bezogen auf Patientenjahre Rechnung getragen.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Tabelle 11: Allgemeine Angaben für die verblindete Behandlungsphase

Studie	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation n (%) ¹⁾	20 (76,9)	22 (41,5)
aufgrund von UE n (%)	1 (3,8)	1 (1,9)
Krankheitsprogression n (%)	14 (53,8)	16 (30,2)
Entscheidung des Arztes n (%)	0	1 (1,9)
Lost to Follow-up n (%)	0	0
Tod n (%)	2 (7,7)	0
Protokollverletzung n (%)	0	0
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	3 (11,5)	4 (7,5)
Mediane Behandlungsdauer (Tage)	152,0 (23;666)	375,0 (1;1031)
Patienten mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen n (%)	7 (26,9)	34 (64,2)
Mediane Anzahl an Infusionen mit der Studienmedikation (min;max)	8,0 (2;32)	19,0 (1;50)

¹⁾ Bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse. Zu diesem Zeitpunkt erhielten noch 6 (23,1 %) Patienten im Placebo-Arm und 31 (58,5 %) Patienten im Siltuximab-Arm die Studienmedikation

Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse

Mehr Patienten im Siltuximab-Arm erreichten eine Behandlungsdauer von mehr als 48 Wochen (64,2 % vs. 26,9 %) (Tabelle 11). Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie war in beiden Behandlungsarmen eine Krankheitsprogression (30,2 % im Siltuximab-Arm vs. 53,8 % im Placebo-Arm). In beiden Gruppen brach jeweils ein Patient die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Eine Dosismodifikation war nicht zugelassen. Es war jedoch erlaubt, die Therapie bis zu drei Wochen zu verschieben. 21 (40 %) Patienten in der Siltuximab-Gruppe hatten 34 Dosisverzögerungen bei 1.113 verabreichten Dosen, und 11 Patienten (42 %) in der Placebo-Gruppe hatten 16 Dosisverzögerungen bei 286 verabreichten Dosen. Mehr als 2 Dosisverzögerungen wurden in 1 von 21 Patienten des Siltuximab-Arms (5 %) und 2 von 11 Patienten des Placebo-Arms (18 %), berichtet. Bei Patienten in der Siltuximab-Gruppe waren 15 von 34 Dosisverzögerungen (44 %) auf UE zurückzuführen; bei den Patienten in der Placebo-Gruppe waren 2 von 16 Dosisverzögerungen (13%) durch UE dokumentiert.

Statistische Methoden

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen. Die Null-Hypothese der Studie MCD2001 war definiert als Fehlen eines Unterschieds zwischen dem Siltuximab + BSC-Arm und dem Placebo + BSC-Arm.

Der primäre Endpunkt und die sekundären Endpunkte Ansprechen des Tumors, dauerhaftes Ansprechen der Symptome, Versagen der Behandlung und Erhöhung des Hämoglobins

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Siltuximab

wurden, wie a priori geplant, mittels exakten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ausgewertet. Die Analyse wurde für den Stratifizierungsfaktor, Kortikosteroid-Gebrauch zu Baseline, adjustiert. Die a priori geplante Ergebnisdarstellung umfasste die Ansprechraten für beide Behandlungsarme, die Differenz der Ansprechraten und die zugehörigen exakten 95 %-Konfidenzintervalle sowie die p-Werte aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Für die Analyse wurde die ITT-Population verwendet, die alle randomisierten Patienten umfasste. Für die Analyse des Tumor-Ansprechens wurden einschränkend nur die Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine post-Baseline radiologische Untersuchung vorlag (für die Auswertung verfügbare Population). In diesem Fall entsprachen sich die ITT Population und die für die Auswertung verfügbare Population.

Alle time-to-event-Auswertungen wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Responder, die zum Zeitpunkt der Entblindung kein Therapieversagen erlebt hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung beziehungsweise der letzten Erfassung der PRO-Daten zensiert. Die Analyse wurde für den Stratifizierungsfaktor adjustiert. Die a priori geplante Ergebnisdarstellung umfasste das Hazard Ratio und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle.

Für den Anteil der Patienten mit einem Abbruch der Kortikosteroid-Therapie war keine formale statistische Testung vorgesehen. Die exakten 95 %-Konfidenzintervalle für den Unterschied in den Raten war a priori geplant.

Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch in folgender Reihenfolge getestet:

- Ansprechen des Tumors
- Zeit bis zum Versagen der Behandlung
- Anteil der Patienten mit einer Erhöhung des Hämoglobins in Woche 13 von 15 g/L oder mehr
- Zeit bis zur Verbesserung im MCD-SS
- Zeit bis zur Verbesserung im FACIT-F
- Anteil der Patienten mit einem Abbruch der Kortikosteroid-Therapie

Zusätzlich zu der a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Auswertung der Endpunkte, berechnete der pU im Dossier für alle diskreten Variablen Odds Ratios, Risk Ratios und Risikodifferenzen sowie die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse der a priori geplanten Analyse berücksichtigt. Post-hoc-Analysen wurden ausschließlich aufgeführt, sofern sie zusätzliche Auswertungen der Studiendaten beinhalteten, die nicht im Studienbericht dokumentiert worden waren. Alle post-hoc-Analysen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als solche gekennzeichnet.

Mortalität

Tabelle 12: Ergebnisse zur Mortalität

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53
Gesamtüberleben		
Verstorben bis zum klinischen cut off n (%)	4 (15,4)	2 (3,8)
1-Jahres-Überlebensrate (95 %-KI)	92,0 (71,5;97,9)	100,0 (100,0;100,0)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Zum Zeitpunkt des klinischen cut offs lag die mediane Dauer des Follow-up bei 422 Tagen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde weder in der Placebo-Gruppe noch in der Siltuximab-Gruppe erreicht.

Beide Patienten im Siltuximab-Arm verstarben aufgrund einer Progression der Erkrankung nach Abbruch der Behandlung mit Siltuximab im Verlauf des Follow-up-Zeitraums (248 und 391 Tage nachdem die letzte Infusion appliziert wurde). In der Placebo-Gruppe verstarb ein Patient aufgrund von Bronchopneumonie und Herzversagen 14 Tage nach der letzten Infusion. Ein Patient verstarb 33 Tage nach der letzten Infusion aufgrund von Krankheitsprogression. Ein weiterer Patient in der Placebo-Gruppe verstarb innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums (114 Tage nach der letzten Infusion) aufgrund der Progression der Erkrankung und ein Patient verstarb 378 Tage nach der letzten Infusion aufgrund eines myelodysplastischen Syndroms, das als nicht in Zusammenhang mit der Erkrankung stehend eingestuft wurde. Die 4 im Placebo-Arm verstorbenen Patienten hatten nach Abbruch der Behandlung keine Siltuximab-Therapie erhalten. In der Placebo-Gruppe waren 3 der 4 Patienten therapienaiv. In der Siltuximab-Gruppe hatten beide verstorbenen Patienten bereits eine vorhergegangene Therapie erhalten.

Morbidität

Tabelle 13: Ergebnisse zur Morbidität

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53	Differenz p-Wert 95 %-KI (a priori)	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert (post-hoc)
Primärer Endpunkt: dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen (CR+PR)				
CR ¹⁾ + PR ²⁾ n (%)	0	18 (34,0)	34,0 p=0,0012 ³⁾ (11,1;54,8) ⁴⁾	-
CR n (%) ¹⁾	0	1 (1,9)	k.A.	RR 1,50 (0,06;35,61) p=0,8000
PR n (%) ²⁾	0	17 (32,1)	k.A.	RR 17,50 (1,09;280,09) p=0,0400
Stabile Erkrankung ≥ 18 Wochen n (%) ⁵⁾	9 (34,6)	19 (35,8)	k.A.	RR 1,04 (0,55;1,96) p=0,9100
Stabile Erkrankung < 18 Wochen n (%) ⁵⁾	13 (50,0)	12 (22,6)	k.A.	RR 0,45 (0,24;0,85) p=0,0100
Progression der Erkrankung n (%) ⁶⁾	4 (15,4)	4 (7,4)	k.A.	RR 0,49 (0,13;1,81) p=0,2800
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen in Tagen ⁷⁾ Median (min;max) Mittelwert (SD)	n=0 nicht auswertbar	n=18 155,0 (44;742) 196,2 (177,34)	k.A.	k.A.
Dauer des dauerhaften Ansprechens in Tagen ⁷⁾ Median (min;max) Mittelwert (SD)	n=0 nicht auswertbar	n=18 383,0 (232;676) 397,6 (137,80)	k.A.	k.A.
Ansprechen des Tumors				
CR ⁸⁾ + PR ⁹⁾ n (%)	1 (3,8)	20 (37,7)	33,9 p=0,00223) (11,1;54,8) ⁴⁾	-
CR n (%) ⁸⁾	0	2 (3,8)	k.A.	RR 2,50 (0,12;50,26) p=0,5500

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53	Differenz p-Wert 95 %-KI (a priori)	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert (post-hoc)
PR n (%) ⁹⁾	1 (3,8)	18 (34,0)	k.A.	RR 8,83 (1,25;62,58) p=0,0300
Stabile Erkrankung n (%) ¹⁰⁾	21 (80,8)	31 (58,5)	k.A.	RR 0,72 (0,54;0,97) p=0,0300
Progression der Erkrankung n (%) ¹¹⁾	3 (11,5)	2 (3,8)	k.A.	RR 0,33 (0,06;1,84) p=0,2000
Zeit bis zum Ansprechen in Tagen ⁷⁾ Median (min;max) Mittelwert (SD)	n=1 65,0 (65;65) 65 (-)	n=20 155,0 (44;742) 193,6 (171,13)	k.A.	HR 0,16 (0,01;1,56) p=0,1158
Dauer des Ansprechens in Tagen ⁷⁾ Median (min;max) Mittelwert (SD)	n=1 70,0 (70;70) 70 (-)	n=20 356,0 (55;674) 353,9 (177,28)	k.A.	k.A.
dauerhaftes Abklingen von Symptomen (CR+PR)				
CR ¹²⁾ + PR ¹³⁾ n (%)	5 (19,2)	30 (56,6)	37,4 p=0,0018 ³⁾ (14,9;58,2) ⁴⁾	-
CR n (%) ¹²⁾	0	13 (24,5)	24,5 p=0,0037 ³⁾ (1,4;46,2) ⁴⁾	-
PR n (%) ¹³⁾	5 (19,2)	17 (32,1)	k.A.	RR 1,67 (0,69;4,02) p=0,2500
Stabile Symptome n (%) ¹⁴⁾	20 (76,9)	21 (39,6)	k.A.	RR 0,52 (0,35;0,76) p=0,0009
Progression der Symptome n (%) ¹⁵⁾	1 (3,8)	2 (3,8)	k.A.	RR 0,98 (0,09;10,33) p=0,9900
Zeit bis zum dauerhaften Abklingen in Tagen ⁷⁾ , Median (min;max)	n=5 n.e. (227, n.e.)	n=30 170,0 (67;274)	HR 2,774 ¹⁶⁾ p=0,0288 ¹⁷⁾ (1,068;7,206)	-

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53	Differenz p-Wert 95 %-KI (a priori)	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert (post-hoc)
Dauer des dauerhaften Abklingens in Tagen ⁷⁾	n=5	n=30		MW-Differenz 139,10
Median (min;max)	324,0 (126;395)	397,0 (149;865)	k.A.	(27,10;251,10)
Mittelwert (SD)	298,4 (103,19)	437,5 (184,60)		p=0,0100
Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung (während der verblindeten Phase)				
Patienten mit Kortikosteroid zu Baseline n (%)	9 (34,6)	13 (24,5)	k.A.	k.A.
Kortikosteroid-Therapie abgebrochen n (%)			19,7 Kein p-Wert berechnet	RR 2,77 (0,37;20,87)
Ja	1 (11,1)	4 (30,8)	(-23,6;56,7) ⁴⁾	p=0,3200
Nein	8 (88,9)	9 (69,2)		
Versagen der Behandlung				
Zeit bis zum Versagen in Tagen Median (min;max)	134 (85;NE)	n.e.	HR 0,41816) p=0,008417) (0,214;0,815)	-
Anteil während der verblindeten Behandlungsphase n (%) <i>aufgrund von</i> ¹⁸⁾	16 (61,5)	20 (37,7)		
radiologische Progression	6 (23,1)	1 (1,9)	-23,8 p=0,0572 ³⁾ (-46,2;0,3) ⁴⁾	-
neue Therapie	0	5 (9,4)		
anhaltender Anstieg von Symptomen Grad ≥ 2	9 (34,6)	12 (22,6)		
Neues Symptom Grad ≥3	2 (7,7)	3 (5,7)		
Anstieg ECOG-Score	1 (3,8)	0		
Verbesserung der Symptome gemessen mit dem MCD-SS				
Baseline-Werte MW (SD) ¹⁹⁾ Median (min;max)	2,9 (2,10) 2,8 (0;9)	2,3 (1,18) 2,1 (0;5)	k.A.	k.A.
Anteil Patienten mit ≥ 1 Pkt. Verbesserung ²⁰⁾	13 (50,0)	32 (62,7)	k.A.	k.A.
Zeit bis Verbesserung um ≥ 1 Pkt. in Tagen, Median (95 %-KI) ¹⁹⁾	262,0 (40;n.e.)	85,0 (22;379)	HR 1,37316) p=0,337217) (0,717;2,628)	-
Verbesserung der Fatigue gemessen mit dem FACIT-F-Fragebogen				
Baseline-Werte MW (SD) ²¹⁾ Median (min;max)	31,0 (14,61) 34,0 (5;52)	32,4 (11,00) 34,0 (11;50)	k.A.	k.A.

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53	Differenz p-Wert 95 %-KI (a priori)	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert (post-hoc)
Anteil Patienten mit ≥ 3 Pkt. Verbesserung ²⁰⁾	21 (80,8)	41 (78,8)	k.A.	k.A.
Zeit bis Verbesserung um ≥ 3 Pkt. in Tagen, Median (95 %-KI) ²¹⁾	22 (8;64)	15 (8;23)	HR 1,04716) p=0,862717) (0,618;1,775)	-

- ¹⁾ Definiert als das Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung sowie dem Rückgang aller Symptome, die in Zusammenhang mit der Erkrankung MCD standen und zu Beginn der Studie vorhanden waren für mindestens 18 Wochen.
- ²⁾ Definiert als mindestens 50 %iger Rückgang der gesamten Tumormasse (definiert als Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmesser einer jeden Indexläsion). 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.
- ³⁾ Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test.
- ⁴⁾ Exaktes 95 %-KI.
- ⁵⁾ Definiert als stabile Erkrankung in der radiologischen Evaluation sowie keinem Versagen der Behandlung.
- ⁶⁾ Definiert als radiologische Progression als bestes Ansprechen oder Versagen der Behandlung.
- ⁷⁾ Alle Responder.
- ⁸⁾ Definiert als die komplette Remission der messbaren und evaluierbaren Erkrankung
- ⁹⁾ Definiert als der mindestens 50 %ige Rückgang der Tumormasse
- ¹⁰⁾ Ein stabiler Zustand des Tumors lag vor, wenn ein vollständiger oder partieller Rückgang des Tumors nicht erreicht wurde, es aber auch kein Anzeichen einer Progression gab.
- ¹¹⁾ Definiert als ein $\geq 50\%$ iger Anstieg der Tumormasse 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.
- ¹²⁾ Definiert als 100 %ige Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Studienbeginn, die mindestens 18 Wochen vor Eintreten eines Therapieversagens anhält.
- ¹³⁾ Definiert als ein $\geq 50\%$ iger aber $< 100\%$ iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwertes im Vergleich zu Studienbeginn, welcher für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten wurde bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.
- ¹⁴⁾ Definiert als eine $< 50\%$ ige Reduktion bis hin zu einer $< 25\%$ igen Steigerung des MCD-Gesamtsymptomatikwertes bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.
- ¹⁵⁾ Definiert als eine $\geq 25\%$ ige Steigerung des MCD-Gesamtsymptomatikwertes bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.
- ¹⁶⁾ HR und 95 %-KI aus Cox Regression adjustiert für Stratifizierungsfaktor.
- ¹⁷⁾ p-Wert aus Logrank-Test adjustiert für Stratifizierungsfaktor.
- ¹⁸⁾ Patienten konnten mehr als einen Grund für ein Versagen der Therapie aufweisen.
- ¹⁹⁾ In der Placebo-Gruppe waren Daten von allen 26 Patienten und in der Siltuximab-Gruppe von 51 Patienten verfügbar.
- ²⁰⁾ Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
- ²¹⁾ In der Placebo-Gruppe waren Daten von allen 26 Patienten und in der Siltuximab-Gruppe von 50 Patienten verfügbar.

Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention-to-Treat, k.A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, MCD: Multizentrische Castleman-Krankheit, MW: Mittelwert, n.e.: nicht erreicht, PR: partielles Ansprechen, RR: Relatives Risiko, SD: Standardabweichung

Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen

Das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen war definiert als ein mindestens 50 %iger Rückgang der gesamten Tumormasse und Verbesserung oder Stabilität aller Symptome. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben. 18 Patienten (34,0 %) im Siltuximab-Arm erreichten den primären Endpunkt eines mindestens 18 Wochen anhaltenden Ansprechens von Tumor und Symptomen. Im Placebo-Arm erreichte kein Patient diesen Endpunkt. Der Unterschied war statistisch signifikant in der a priori geplanten statistischen Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test. Die Ergebnisse des primären Endpunkts sind hauptsächlich auf das partielle Ansprechen zurückzuführen. Von den 18 Patienten im Siltuximab-Arm erreichte 1 Patient ein vollständiges (CR) und 17 Patienten erreichten ein partielles Ansprechen (PR) von Tumor und Symptomen. Für das PR zeigte sich

in der post-hoc-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Siltuximab gegenüber Placebo, für das CR konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Der Anteil an Patienten, die einen stabilen Krankheitszustand über mindestens 18 Wochen aufrechterhalten konnten, war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei der Krankheitsprogression zeigte sich ein numerischer Vorteil in der Siltuximab-Gruppe, der in der post-hoc-Analyse nicht statistisch signifikant war. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des dauerhaften Ansprechens im Siltuximab-Arm bei 383 Tagen.

Im Dossier wurden Daten zum Ansprechen der Symptome für die Patienten berichtet, die ein Ansprechen nach Definition des Endpunktes dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen erreicht hatten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeit der Symptome zu Studienbeginn und zur letzten Messung bei der auf den primären Endpunkt ansprechenden Patientenpopulation¹⁾

Symptome (Gesamtsymptomatik)	Zeitpunkt der Messung	CTCAE-Grad 0	CTCAE-Grad 1	CTCAE-Grad 2	CTCAE-Grad 3
Alle erfassten Symptome	Baseline	0	7	6	5
	Letzte Messung	7	6	3	2
Generelle Symptome	Baseline	0	7	6	5
	Letzte Messung	7	6	3	2
Autoimmunphänomene	Baseline	16	2	0	0
	Letzte Messung	18	0	0	0
Flüssigkeitsretention	Baseline	13	3	2	0
	Letzte Messung	16	1	1	0
Neuropathische Symptome	Baseline	10	6	2	0
	Letzte Messung	14	4	0	0
Erkrankungen der Haut	Baseline	12	4	2	0
	Letzte Messung	13	3	2	0

¹⁾ Es handelt sich ausschließlich um die 18 ansprechenden Patienten des Siltuximab + BSC-Arms, da kein Patient im Placebo + BSC-Arm ein Ansprechen im primären Endpunkt erreicht hatte. Kein Patient hatte zu Baseline oder zur letzten Messung ein Symptom vom CTCAE-Grad 4.

Die Patienten, die ein Ansprechen entsprechend des primären Endpunkts erreicht hatten, zeigten auch eine Verbesserung der Gesamtsymptomatik. Von 18 ansprechenden Patienten hatte zu Baseline keiner kein einziges Symptom. Zur letzten Messung zeigten sich bei 7 Patienten keine Symptome. Die Anzahl der Symptome mit Grad 1 bis 3 gingen ebenfalls zurück. Die Verbesserung der Symptomatik scheint im Wesentlichen auf die Verbesserung genereller Symptome zurückzugehen.

Ansprechen des Tumors

Das Ansprechen des Tumors war definiert als ein mindestens 50 %iger Rückgang der Tumormasse und Verbesserung oder Stabilität aller anderen evaluierbaren Erkrankungsparameter. Während der verblindeten Behandlungsphase erreichten 20 Patienten (37,7 %) im Siltuximab-

Arm und 1 Patient (3,8 %) im Placebo-Arm ein Ansprechen des Tumors. Der Unterschied war statistisch signifikant in der a priori geplanten statistischen Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test. Die Ergebnisse des Endpunkts Ansprechen des Tumors sind hauptsächlich auf das partielle Ansprechen zurückzuführen. Von den 20 Patienten im Siltuximab-Arm erreichten 2 Patienten (3,8 %) ein CR und 18 Patienten (34,0 %) erreichten ein PR. Ein Patient (3,8 %) im Placebo-Arm erreichte ein PR und keiner ein CR. Der Patient mit PR erlebte eine Progression der Krankheitssymptome, weshalb er für den primären Endpunkt nicht gezählt wurde. Für das PR zeigte sich in der post-hoc-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Siltuximab gegenüber Placebo. Etwas mehr Patienten im Placebo-Arm erlebten eine Krankheitsprogression im Vergleich zum Siltuximab-Arm. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des Ansprechens im Siltuximab-Arm bei 356 Tagen. Der Patient im Placebo-Arm konnte das Ansprechen über 70 Tage aufrechterhalten.

Dauerhaftes Abklingen der Symptome

Das dauerhafte Abklingen der Symptome war definiert als ein ≥ 50 %iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwertes im Vergleich zum Ausgangswert, welcher für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten wurde. 30 Patienten (56,6 %) im Siltuximab-Arm und 5 Patienten (19,2 %) im Placebo-Arm erreichten den Endpunkt dauerhaftes Abklingen der Symptome. Der Unterschied war statistisch signifikant in der a priori geplanten statistischen Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test. Von den 30 Patienten im Siltuximab-Arm erreichten 13 Patienten (24,5 %) ein CR und 17 Patienten (32,1 %) erreichten ein PR. Kein Patient, der im Placebo-Arm ein Ansprechen erreicht hatte, erreichte ein komplettes Ansprechen. Für das CR zeigte sich in der a priori Auswertung ein statistisch signifikanter Vorteil von Siltuximab im Vergleich zu Placebo. In der post-hoc-Analyse zeigte sich, dass statistisch signifikant mehr Patienten im Placebo-Arm bezüglich der Entwicklung der Symptome der MCD eine Stabilität der Erkrankung aufwiesen als Patienten im Siltuximab-Arm. Dies kann auf den höheren Anteil an Patienten mit Ansprechen im Siltuximab-Arm zurückgeführt werden. Die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung war in beiden Behandlungsarmen gering und vergleichbar. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome im Siltuximab-Arm bei 397 Tagen und im Placebo-Arm bei 324 Tagen. Die Mittelwertdifferenz (437,5 vs. 298,4 Tage) war zwischen den beiden Behandlungsarmen in der post-hoc-Analyse statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Siltuximab.

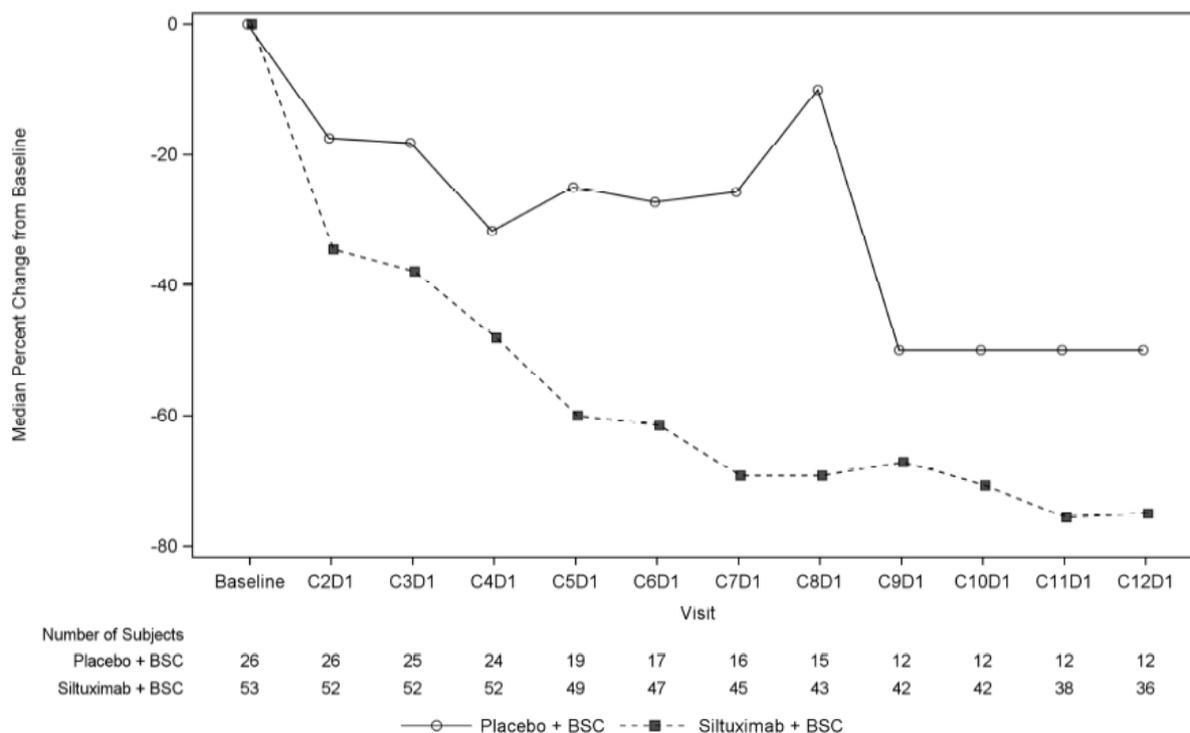
Der mittlere Wert des MCD-Gesamtsymptomatikscores verringerte sich in beiden Behandlungsarmen im Verlauf der verblindeten Behandlungsphase zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zu Baseline (Ausgangswert 9,9 im Placebo-Arm vs. 8,2 im Siltuximab-Arm) (Abbildung 1). Zum Zeitpunkt des 5. Zyklus waren noch 92 % der Patienten im Siltuximab-Arm und 73 % der Patienten im Placebo-Arm in der verblindeten Behandlungsphase. Der mittlere Wert des MCD-Gesamtsymptomatikscores lag zu diesem Zeitpunkt für die in der Studie verbliebenen Patienten bei 7,05 im Placebo-Arm und bei 3,88 im Siltuximab-Arm. Die Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik geht hauptsächlich auf die Reduktion der allgemeinen Symptome, die im Zusammenhang mit der MCD stehen, zurück (siehe Tabelle 15 und Tabelle 8 zur Definition der allgemeinen Symptome der MCD).

Tabelle 15: Häufigkeit der Symptome zu Studienbeginn und zur letzten Messung bei der auf den Endpunkt dauerhaftes Abklingen der Symptome ansprechenden Patientenpopulation

Symptome (Gesamtsymptomatik)	Zeitpunkt der Messung	CTCAE-Grad 0	CTCAE-Grad 1	CTCAE-Grad 2	CTCAE-Grad 3	CTCAE-Grad 4
Placebo + BSC						
Alle erfassten Symptome	Baseline	0	1	2	1	1
	Letzte Messung	0	4	0	0	1
Generelle Symptome	Baseline	0	3	0	2	0
	Letzte Messung	1	3	1	0	0
Autoimmunphänomene	Baseline	4	0	0	0	1
	Letzte Messung	4	0	0	0	1
Flüssigkeitsretention	Baseline	1	2	2	0	0
	Letzte Messung	2	2	1	0	0
Neuropathische Symptome	Baseline	1	2	2	0	0
	Letzte Messung	3	2	0	0	0
Erkrankungen der Haut	Baseline	2	1	2	0	0
	Letzte Messung	3	1	1	0	0
Siltuximab + BSC						
Alle erfassten Symptome	Baseline	0	11	11	8	0
	Letzte Messung	11	10	6	3	0
Generelle Symptome	Baseline	0	11	11	8	0
	Letzte Messung	12	11	5	2	0
Autoimmunphänomene	Baseline	26	2	2	0	0
	Letzte Messung	28	0	1	1	0
Flüssigkeitsretention	Baseline	21	5	4	0	0
	Letzte Messung	25	2	3	0	0
Neuropathische Symptome	Baseline	21	5	4	0	0
	Letzte Messung	24	5	1	0	0
Erkrankungen der Haut	Baseline	23	4	3	0	0
	Letzte Messung	23	5	2	0	0

Die Zeit bis zum dauerhaften Abklingen der Symptome wurde im Studienbericht für alle Patienten und im Dossier für die Responder berechnet. Für die Gesamtpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Siltuximab und Placebo bei der Zeit bis zum Abklingen der Symptome zugunsten von Siltuximab. Post hoc zeigte sich in der Analyse der Patienten, die ein dauerhaftes Ansprechen der Symptome erreicht hatten, kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abbildung 1: Mediane prozentuale Änderung der MCD-Gesamtsymptomatik im Vergleich zu Baseline während der verblindeten Behandlungsphase (ITT-Population)



Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung

Zu Baseline erhielten 9 Patienten (34,6 %) im Placebo-Arm und 13 Patienten (24,5 %) im Siltuximab-Arm Kortikosteroide. Ein Patient im Placebo-Arm (11,1 %) und 4 Patienten im Siltuximab-Arm (30,8 %) konnten während der verblindeten Behandlungsphase die Kortikosteroid-Behandlung beenden. Die Differenz der Abbruchrate von Kortikosteroiden lag bei knapp 20 %. Alle Patienten, die die Kortikosteroid-Therapie Abbrechen konnten, erhielten zum Zeitpunkt des klinischen cut offs weiterhin die Studienmedikation, für die sie randomisiert worden waren. Von den 13 Patienten im Siltuximab-Arm, die zu Beginn der Studie Kortikosteroide erhielten, erhielten noch 8 (62 %) zum Zeitpunkt des klinischen cut offs die ursprüngliche Studienmedikation und von den 9 Patienten im Placebo-Arm erhielten noch 2 (22 %) zum cut off die Studienmedikation.

Versagen der Behandlung

Das Versagen der Behandlung war definiert als ein anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 für mindestens 3 Wochen, Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3, nachhaltige Verschlechterung (≥ 3 Wochen) des ECOG-Leistungsstatus um mehr als einen Punkt, ein radiologischer Progress oder der Start einer weiteren Therapie zur Behandlung der MCD. 16 Patienten (61,5 %) im Placebo-Arm und 20 Patienten (37,7 %) im Siltuximab-Arm erlebten während der verblindeten Behandlungsphase ein Versagen der Behandlung. Die häufigsten Gründe für ein Versagen

der Therapie waren im Siltuximab-Arm der anhaltende Anstieg von Symptomen des Grades ≥ 2 (22,6 %) gefolgt von der Initiierung einer weiteren Therapie zur Behandlung der MCD (9,4 %). Ein Patient (1,9 %) im Siltuximab-Arm erlebte eine radiologische Progression, die zum Abbruch der Behandlung führte. Im Placebo-Arm waren die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie der anhaltende Anstieg von Symptomen des Grades ≥ 2 (34,6 %) gefolgt von radiologischer Progression (23,1 %).

Der Median wurde im Siltuximab-Arm nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 134 Tagen. In der a priori geplanten Überlebenszeitanalyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Siltuximab im Vergleich zu Placebo.

Verbesserung der Symptome gemessen mit dem MCD-SS

Der MCD-SS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome. Der schlechtmögliche Wert ist 10, der bestmögliche Wert ist 0. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde ab einer Veränderung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn angenommen. 13 Patienten (50,0 %) im Placebo-Arm und 32 Patienten (62,7 %) im Siltuximab-Arm erreichten während der verblindeten Behandlungsphase eine Verbesserung um mindestens 1 Punkt im Vergleich zu Baseline. Die Zeit bis zur Verbesserung um einen Punkt lag in der Placebo-Gruppe im Median bei 262 Tagen und in der Siltuximab-Gruppe bei 85 Tagen.

Verbesserung der Fatigue gemessen mit dem FACIT-F

Für den FACIT-F-Fragebogen wurde in der Studie MCD2001 eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant eingestuft. Es wurde daher eine Responderanalyse für die Patienten vorgenommen, die eine Verbesserung von mindestens 3 Punkten auf dem FACIT-F-Fragebogen während der verblindeten Behandlungsphase erreichen konnten. Die Baselinewerte zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In der Placebo-Gruppe konnten sich 21 Patienten (80,8 %) und in der Siltuximab-Gruppe 41 Patienten (78,8 %) um mindestens 3 Punkte verbessern. Die mediane Dauer bis zur Verbesserung um mindestens 3 Punkte lag in der Placebo-Gruppe bei 22 Tagen und in der Siltuximab-Gruppe bei 15 Tagen. Der Unterschied der Dauer bis zur Verbesserung des FACIT-F um mindestens 3 Punkte war nicht statistisch signifikant.

Erhöhung des Hämoglobins

Die Erhöhung des Hämoglobins war definiert als die Erhöhung in Woche 13 um 15 g/L oder mehr im Vergleich zu Baseline. 11 Patienten im Placebo-Arm und 31 Patienten im Siltuximab-Arm hatten einen Hämoglobinwert unterhalb der unteren Grenze des Normwerts zu Baseline (Patienten mit Anämie) und einen post-Baseline Hämoglobin-Wert und konnten damit in die Analyse des Endpunkts einbezogen werden. Von diesen Patienten hatten 19 (61,3 %) im Siltuximab-Arm und kein Patient im Placebo-Arm einen Anstieg des Hämoglobins in Woche 13 um 15 g/L oder mehr im Vergleich zum Baselinewert. Die Differenz der Ansprechrate betrug

61,3 % (exaktes 95 %-KI: 28,3;85,1) und war statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab ($p=0,0002$). Auch die Response für das Kriterium Anstieg um 20 g/L war statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab (42% vs. 0%, 95%-KI: [7,8;70,7], $p=0,0195$).

Lebensqualität

Tabelle 16: Ergebnisse zur Lebensqualität

MCD2001	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53	Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert (a priori)
Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit SF-36 PCS und MCS			
PCS-Baseline-Werte MW (SD) ¹⁾ Median (min;max)	41,6 (11,10) 40,7 (20,6;61,5)	42,9 (9,94) 44,9 (18,9;57,7)	k.A.
Anteil Patienten mit ≥ 5 Pkt. Verbesserung PCS ²⁾	8 (30,8)	24 (48,0)	k.A.
Zeit bis Verbesserung des PCS um ≥ 5 Pkt. in Tagen, Median (95 %-KI) ¹⁾	n.e. (169;n.e.)	420 (106;n.e.)	HR 1,4213 (0,631;3,203) $p=0,39414$
MCS-Baseline-Werte MW (SD) ¹⁾ Median (min;max)	43,25 (12,26) 45,0 (20,2;63,1)	39,65 (10,81) 42,0 (15,8;64,3)	k.A.
Anteil Patienten mit ≥ 5 Pkt. Verbesserung MCS ²⁾	9 (34,6)	34 (68,0)	k.A.
Zeit bis Verbesserung des MCS um ≥ 5 Pkt. in Tagen, Median (95 %-KI) ¹⁾	302 (231;n.e.)	104 (43;171)	HR 2,4123 (1,142;5,091) $p=0,01734$

¹⁾ In der Placebo-Gruppe waren Daten von allen 26 und in der Siltuximab-Gruppe von 50 Patienten verfügbar.

²⁾ Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).

³⁾ HR und 95 %-KI aus Cox-Regression adjustiert für Stratifizierungsfaktor.

⁴⁾ p-Wert aus Logrank-Test adjustiert für Stratifizierungsfaktor.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MCS: Mental Component Score, MW: Mittelwert, n.e.: nicht erreicht, PCS: Physical Component Score, SD: Standardabweichung

Lebensqualität gemessen mit dem SF-36

In der Studie MCD2001 wurden der physische und der mentale Summenscore PCS und MCS aus dem SF-36 bestimmt. Es wurde eine Responderanalyse durchgeführt in die Patienten eingingen, die eine als klinisch relevant angesehene Verbesserung des Wertes im PCS oder MCS von mindestens 5 Punkten während der verblindeten Behandlungsphase erreicht hatten. Die Werte des PCS zu Baseline waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In der Placebo-Gruppe konnten sich 8 Patienten (30,8 %) und in der Siltuximab-Gruppe 24 Patienten (48,0 %) um mindestens 5 Punkte verbessern. Die mediane Dauer bis zur Verbesserung um mindestens 5 Punkte lag bei 420 Tagen in der Siltuximab-Gruppe und wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht.

Der Baselinewert zu Studienbeginn für den MCS war in der Placebo-Gruppe etwas höher als in der Siltuximab-Gruppe (43 Punkte vs. 40 Punkte). In der Placebo-Gruppe konnten sich 9 Patienten (34,6 %) und in der Siltuximab-Gruppe 34 Patienten (68,0 %) um mindestens 5 Punkte verbessern. Die mediane Dauer bis zur Verbesserung um mindestens 5 Punkte lag in der Placebo-Gruppe bei 302 Tagen und in der Siltuximab-Gruppe bei 104 Tagen. Der Unterschied der Dauer bis zur Verbesserung des MCS um mindestens 5 Punkte war statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab.

Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase

Patienten mit mindestens einem...	Placebo + BSC N=26	Siltuximab + BSC N=53	RR (95 % KI) p-Wert (post-hoc)
UE	25 (96,2)	53 (100,0)	1,05 (0,95;1,15) p=0,3200
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	10 (38,5)	42 (79,2)	k.A.
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	14 (53,8)	25 (47,2)	0,88 (0,56;1,38) p=0,5700
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 im Zusammenhang mit der Studienmedikation	2 (7,7)	10 (18,9)	k.A.
SUE	5 (19,2)	12 (22,6)	1,18 (0,46;2,99) p=0,7300
SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	1 (3,8)	3 (5,7)	k.A.
SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	4 (15,4)	10 (18,9)	1,23 (0,42;3,54) p=0,7100
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	10 (38,5)	12 (22,6)	0,59 (0,29;1,18) p=0,1400
UE, das zum Tod führte	1 (3,8)	0	0,17 (0,0100;3,96) p=0,2700

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, k.A.: keine Angabe, NCI: National Cancer Institute, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse

Im Placebo-Arm erlebten 25 Patienten (96 %) und im Siltuximab-Arm 53 Patienten (100 %) ein UE (Tabelle 17). Tabelle 18 zeigt die Inzidenz aller UE in der Studie MCD2001 nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) und einer Inzidenz ≥ 10 % bezogen auf die SOC oder die PT in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen. In der gesamten Studienpopulation traten bezogen auf die SOC am häufigsten, bei 63 % aller Patienten, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (vor allem Durchfall, abdominale Schmerzen, Übelkeit) auf. Diese traten im Siltuximab-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (50 % vs. 70 %). Häufig traten auch allgemeine Erkrankungen auf (62 % in der Gesamtpopulation), darunter vor allem Fatigue, peripheres Ödem und Unwohlsein. Bei 61 % der Patienten in der Gesamtpopulation traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf, darunter vor allem Pruritus und makulopapulöser Hautausschlag. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes traten bei Patienten in der Siltuximab-Gruppe häufiger auf als bei Patienten im Placebo-Arm (70 % vs. 42 %). Bei 23 % der Patienten im Placebo-Arm und bei 9 % der Patienten im Siltuximab-Arm kam es zu Neubildungen. In der Siltuximab-Gruppe wurde ein Plattenepithelkarzinom (Haut) und in der Placebo-Gruppe wurden jeweils ein myelodysplastisches Syndrom und ein T-Zell-Lymphom berichtet.

Die am häufigsten berichteten UE in der Siltuximab-Gruppe bezogen auf die PT waren Pruritus (42 %), Infektionen der oberen Atemwege (36 %), makulopapulöser Hautausschlag und Fatigue (jeweils 34 %) und periphere Ödeme (32 %). Die am häufigsten berichteten UE in der Placebo-Gruppe bezogen auf die PT waren Fatigue (39 %), Dyspnoe (35 %), periphere Ödeme und Husten (jeweils 23 %) und periphere sensorische Neuropathie, Durchfall, Übelkeit und Unwohlsein (jeweils 19 %). UE (bezogen auf PT), die im Siltuximab-Arm um mindestens 10 Prozentpunkte häufiger auftraten als in der Placebo-Gruppe waren Pruritus (42 % vs. 12 %), makulopapulöser Ausschlag (34 % vs. 12 %), Gewichtszunahme (21 % vs. 0 %), Infektionen der oberen Atemwege (36 % vs. 15 %), lokalisierte Ödeme (21 % vs. 4 %), Hyperurikämie (13 % vs. 0 %), Hypertriglyzeridämie (11 % vs. 0 %) und Bauchschmerzen, Nasopharyngitis und Thrombozytopenie (jeweils 15 % vs. 4 %). Keine UE traten um mehr als 10 Prozentpunkte häufiger in der Placebo-Gruppe verglichen mit der Siltuximab-Gruppe auf.

Die Ergebnisse der UE müssen vor dem Hintergrund der unterschiedlichen medianen Behandlungsdauer bewertet werden. Um den Effekt der längeren Dauer der Exposition in der Siltuximab-Gruppe adäquat zu berücksichtigen, führte der pU eine nach Behandlungsdauer adjustierte Analyse durch. Die Ergebnisse wurden als Anzahl der UE pro Patientenjahr berichtet. Die Anzahl der UE pro Patientenjahr lag bei 17,9 im Placebo-Arm und bei 15,4 im Siltuximab-Arm. Eine differenzierte Analyse der UE nach SOC und PT liegt nicht vor.

Tabelle 18: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Placebo + BSC N=26 n (%)	Siltuximab + BSC N=53 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (50,0)	37 (69,8)
Durchfall	5 (19,2)	12 (22,6)
Abdominale Schmerzen	1 (3,8)	8 (15,1)
Verstopfung	1 (3,8)	6 (11,3)
Erbrechen	2 (7,7)	6 (11,3)
Übelkeit	5 (19,2)	5 (9,4)
Dyspepsie	3 (11,5)	2 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (42,3)	37 (69,8)
Pruritus	3 (11,5)	22 (41,5)
makulopapulöser Hautausschlag	3 (11,5)	18 (34,0)
Hyperhidrose	4 (15,4)	10 (18,9)
Nachtschweiß	3 (11,5)	9 (17,0)
Hautausschlag	1 (3,8)	7 (13,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (34,6)	35 (66,0)
Infekt der oberen Atemwege	4 (15,4)	19 (35,8)
Nasopharyngitis	1 (3,8)	8 (15,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (65,4)	32 (60,4)
Fatigue	10 (38,5)	18 (34,0)
Peripheres Ödem	6 (23,1)	17 (32,1)
Unwohlsein	5 (19,2)	15 (28,3)
Lokalisiertes Ödem	1 (3,8)	11 (20,8)
Generalisiertes Ödem	2 (7,7)	7 (13,2)
Gesichtsödem	1 (3,8)	6 (11,3)
Pyrexie	2 (7,7)	6 (11,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (38,5)	25 (47,2)
Verminderter Appetit	4 (15,4)	9 (17,0)
Hyperurikämie	0	7 (13,2)
Hypertriglyceridämie	0	6 (11,3)
Hypokaliämie	2 (7,7)	6 (11,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (53,8)	25 (47,2)
Dyspnoe	9 (34,6)	13 (24,5)
Husten	6 (23,1)	8 (15,1)
Pleuraerguss	3 (11,5)	3 (5,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (30,8)	20 (37,7)
Thrombozytopenie	1 (3,8)	8 (15,1)
Neutropenie	2 (7,7)	7 (13,2)
Anämie	4 (15,4)	5 (9,4)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Placebo + BSC N=26 n (%)	Siltuximab + BSC N=53 n (%)
Untersuchungen	7 (26,9)	20 (37,7)
Gewichtszunahme	0	11 (20,8)
Gewichtsverlust	4 (15,4)	4 (7,5)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (30,8)	20 (37,7)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (19,2)	13 (24,5)
Schwindel	2 (7,7)	6 (11,3)
Kopfschmerz	1 (3,8)	6 (11,3)
Periphere motorische Neuropathie	2 (7,7)	6 (11,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (30,8)	16 (30,2)
Rückenschmerz	3 (11,5)	4 (7,5)
Augenerkrankungen	4 (15,4)	12 (22,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (7,7)	9 (17,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (11,5)	8 (15,1)
Gefäßerkrankungen	1 (3,8)	8 (15,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (7,7)	7 (13,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (23,1)	5 (9,4)
Tumorschmerz	4 (15,4)	4 (7,5)

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, das nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, lag bei 39 % im Placebo-Arm und bei 79 % im Siltuximab-Arm (Tabelle 17). Die häufigsten UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation waren im Siltuximab-Arm bezogen auf die PT Pruritus (21 %), makulopapulöser Hautausschlag (17 %) und Durchfall, Thrombozytopenie und Fatigue (jeweils 11 %). Im Placebo-Arm traten am häufigsten Fatigue und Enzymanomalien (jeweils 2 Patienten (8 %)) auf. Alle anderen im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UE traten in der Placebo-Gruppe nur einmal auf.

UE des CTCAE-Grades 3 oder höher

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

Fatigue bei 5 Patienten (9 %) und Nachtschweiß bei 4 Patienten (8 %) und im Placebo-Arm Anämie bei 2 Patienten (12 %). Alle anderen UE des Grades 3 oder höher traten in der Placebo-Gruppe nur einmal auf. UE des CTCAE-Grades 3 oder höher, die nach Einschätzung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, traten in der Placebo-Gruppe bei 2 Patienten (8 %) und in der Siltuximab-Gruppe bei 10 Patienten (19 %) auf.

Wie für die UE berechnete der pU für die UE vom Grad 3 oder höher die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahr. Die Anzahl der UE vom Grad 3 oder höher pro Patientenjahr lag bei 1,8 im Placebo-Arm und bei 1,1 im Siltuximab-Arm.

Schwerwiegende UE

SUE traten bei 19 % der Patienten im Placebo-Arm und bei 23 % der Patienten im Siltuximab-Arm auf (Tabelle 17). Die häufigsten SUE des Grades 3 oder höher waren bezogen auf die SOC in beiden Behandlungsarmen Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 8 % im Siltuximab-Arm und 12 % im Placebo-Arm. SUE der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei keinem Patienten der Siltuximab-Gruppe und bei 3 Patienten (12 %) der Placebo-Gruppe auf. Mit Ausnahme der Dyspnoe, die bei keinem Patienten im Siltuximab-Arm und bei 2 Patienten im Placebo-Arm dokumentiert wurde, trat kein PT mehr als einmal auf. Die Anzahl der SUE pro Patientenjahr betrug 0,7 im Placebo-Arm und 0,4 im Siltuximab-Arm.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

UE, die zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führten, traten bei 39 % der Patienten im Placebo-Arm und bei 23 % der Patienten im Siltuximab-Arm auf. Die Angaben in Tabelle 17 unterscheiden sich von den Angaben zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation in Tabelle 11. Der pU gibt als Begründung an, dass die Daten auf unterschiedlichen Seiten des eCRF dokumentiert worden waren. In Tabelle 11 war der Abbruch der Studienmedikation jeweils für einen Patienten in jeder Behandlungsgruppe dokumentiert. Daraus lasse sich ableiten, dass die meisten UE, die zu einem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, auch eine Krankheitsprogression bedeuteten, die zur Beendigung der Therapie mit Siltuximab oder Placebo führte. Die am häufigsten berichteten UE, die zu Behandlungsabbruch in der Siltuximab-Gruppe führten, waren Nachtschweiß (6 %), gefolgt von peripheren Ödemen und peripherer sensorischer Neuropathie (jeweils 4 %). In der Placebo-Gruppe wurde die periphere sensorische Neuropathie bei zwei Patienten berichtet (8 %). Alle anderen PT wurden in den beiden Behandlungsgruppen jeweils nur bei einem Patienten berichtet.

Die Anzahl der zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führenden UE pro Patientenjahr betrug 1,1 im Placebo-Arm und 0,4 im Siltuximab-Arm.

UE für alle mit Siltuximab behandelten Patienten (einschließlich der entblindeten Behandlungsphase)

Der pU berichtete neben den Daten für die verblindete Behandlungsphase auch UE für Patienten, die Siltuximab nach der Entblindung der Studienmedikation erhalten hatten. Diese Analyse beinhaltete die Daten der 53 Patienten, die in der verblindeten Phase der Studie Siltuximab erhalten hatten und Daten von 13 weiteren Patienten, die ursprünglich Placebo erhalten hatten und nach dem Abbruch der Studienmedikation unverblindet Siltuximab erhielten. Die mediane Behandlungsdauer mit Siltuximab betrug 295 Tage (128 bis 852) für die 13 Patienten mit cross-over in den Siltuximab-Arm und 367 Tage (1 bis 1031) für alle mit Siltuximab behandelten Patienten. Die Inzidenz der UE war konsistent zu den Beobachtungen in der verblindeten Behandlungsperiode. UE des CTCEA-Grades 3 oder höher wurden bei 33 Patienten (50 %) berichtet. SUE traten bei 15 Patienten (23 %) auf. Keine zum Tode führenden UE wurden unter Siltuximab berichtet. UE, die zu Behandlungsabbruch führten, wurden bei 14 Patienten (21 %) beobachtet.

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wertete der pU Infusionsreaktionen aufgrund der Studienmedikation, Infektionen, Thrombozytopenie und Neutropenie.

Vier Patienten (8 %) in der Siltuximab-Gruppe und kein Patient in der Placebo-Gruppe hatte ein infusionsbedingtes UE, das der Studienmedikation zugeordnet wurde. Ein Patient hatte eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion des CTCAE-Grades 3, das zu einem Abbruch der Behandlung mit Siltuximab führte. Alle anderen infusionsbedingten Reaktionen (Erythem, Juckreiz, Beschwerden im Brustkorbbereich, Kopfschmerzen, Hitzewallungen) hatten einen CTCAE-Grad 1 oder 2. Von diesen führte keine zu einem Abbruch der Behandlung mit Siltuximab.

UE aller CTCAE-Grade der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 35 Patienten (66 %) der Siltuximab-Gruppe und bei 9 Patienten (35 %) der Placebo-Gruppe berichtet (Tabelle 18). In beiden Behandlungsgruppen war der am häufigsten berichtete PT die Infektion der oberen Atemwege. Die Anzahl der UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen pro Patientenjahr betrug 1,2 im Placebo-Arm und 1,5 im Siltuximab-Arm. Infektionen und parasitäre Erkrankungen der CTCAE-Grade 3 und höher traten bei 0,3 Patienten der Placebo-Gruppe und bei 0,1 Patienten der Siltuximab-Gruppe pro Patientenjahr auf. Auch SUE waren pro Patientenjahr seltener in der Siltuximab-Gruppe im Vergleich zum Placebo-Arm (0,1 vs. 0,2).

Neutropenie aller CTCAE-Grade wurde bei 7 Patienten (13 %) im Siltuximab-Arm und bei 2 Patienten (8 %) im Placebo-Arm berichtet. Neutropenie des CTCAE-Grades 3 oder mehr wurden bei 2 Patienten (4 %) der Siltuximab-Gruppe und bei einem Patienten (4 %) der Placebo-Gruppe beobachtet und führten jeweils zu einer Unterbrechung der Therapie. Neutropenie als SUE oder als Grund für den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation trat nicht auf.

Thrombozytopenien wurden bei 8 Patienten (15 %) im Siltuximab-Arm und bei einem Patienten (4 %) im Placebo-Arm berichtet. In keinem Studienarm trat Thrombozytopenie als SUE auf oder führte zu einem Abbruch der Studienmedikation. Schwere Blutungen traten bei keinem Patienten auf.

Subgruppenanalysen

Der pU führte für alle Endpunkte (außer Mortalität und Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung aufgrund der geringen Fallzahl in diesen Endpunkten) Subgruppenanalysen für folgende Subgruppen durch:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnie (Kaukasier, nicht-Kaukasier)
- Geographische Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik-Raum, Lateinamerika)
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Kortikosteroid-Gebrauch zu Studienbeginn (ja, nein)
- MCD-Histologie durch Unabhängige Bewertung (hyalin-vaskulärer Typ, plasmozytärer Typ, gemischter Typ)
- Systemische Therapie vor Studienbeginn erhalten (ja, nein)

Für das Dossier wurden post-hoc Interaktionstests durchgeführt. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Patienten in den Subgruppen und des unadjustierten multiplen Testens sind die statistischen Ergebnisse nicht robust und können nicht zuverlässig interpretiert werden. Die Subgruppenergebnisse werden daher hier nur deskriptiv beschrieben.

Kein Patient des hyalin-vaskulären Typs in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreichte den primären Endpunkt. Patienten des hyalin-vaskulären Typs erreichten seltener als Patienten des gemischten oder plasmozytären Typs ein dauerhaftes Abklingen der Symptome (im Siltuximab-Arm jeweils 6/18; 13/22; 11/13 Patienten) oder ein Tumoransprechen (1/18; 10/22; 9/13). Ein Versagen der Behandlung trat häufiger bei Patienten des hyalin-vaskulären Typs auf als bei Patienten des gemischten oder plasmozytären Typs (im Siltuximab-Arm jeweils 11/18; 7/22; 2/13). Die Unterscheidung nach Geschlecht, das zwischen den Behandlungsarmen zu Baseline ungleich verteilt war, zeigte keinen nennenswerten Einfluss auf den Behandlungserfolg. Mehr asiatische Patienten als weiße erreichten den primären Endpunkt im Siltuximab-Arm (41 % vs. 16 %) und weniger asiatische Patienten im Siltuximab-Arm erlebten ein Versagen der Therapie im Vergleich zu weißen Patienten (30 % vs. 42 %).

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studie MCD2001 insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Dieser setzt sich zusammen aus einem erheblichen Zusatznutzen für das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen, das dauerhafte Abklingen der Symptome und das Ansprechen des Tumors, einem beträchtlichen Zusatznutzen für die Zeit bis zum Versagen der Behandlung und für den SF-36-MCS, einem geringen Zusatznutzen für das Versagen der Behandlung und keinem Zusatznutzen in den Endpunkten Gesamtüberleben, Abbruch der Kortikosteroid-Therapie, SF-36-PCS, FACIT-F, MCD-SS sowie keinem Unterschied in den Nebenwirkungen. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

„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. [...]

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. 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.

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 ansprechen und ihre Daten zensiert wurden. [...]

Auch konnte in der Studie MCD2001 gezeigt werden, dass neben den Symptomen die Tumore ansprechen 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. [...]

Insgesamt ergibt sich für Siltuximab+BSC ein erheblicher ZN.“

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Design und Methodik

Siltuximab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (MCD), die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind. Siltuximab ist ein chimärer (human-murin) monoklonaler Anti-IL6-G1 κ -Antikörper (IgG1 κ). In der Fachinformation zu Siltuximab wird eine Dosierung von 11 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Siltuximab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen bis zu einem Therapieversagen gegeben.

Der Zulassung liegt die Studie MCD2001 zugrunde. Es handelt sich bei der Studie MCD2001 um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, internationale, doppelblinde, pivotale Phase-II-Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Siltuximab + best supportive care (BSC) vs. Placebo + BSC bei Patienten mit MCD getestet wurden. Die Auswertung erfolgte 48 Wochen nachdem der letzte Patient der Studie beigetreten war. In der Studie waren Patienten ab 18 Jahren mit symptomatischer MCD und ECOG-Leistungsstatus zwischen 0 und 2 eingeschlossen, die HIV- und HHV-8- negativ waren. Die Studienpopulation entsprach damit der Zulassungspopulation. Die Studie wurde an 38 Zentren in 19 Ländern, zwischen dem 9. Februar 2010 (Einschluss des ersten Patienten) und dem 28. Februar 2013 (letzte Untersuchung des letzten in die Studie eingeschlossenen Patienten) durchgeführt.

Die Patienten wurden den Behandlungsarmen Siltuximab + BSC und Placebo + BSC im Verhältnis 2:1 zugeordnet. Im Siltuximab-Arm waren 53 Patienten und im Placebo-Arm waren 26 Patienten randomisiert. Randomisierung und Verblindung sind im Studienprotokoll beschrieben und wurden adäquat umgesetzt. Die Studie bestand aus einer Screeningphase (vom initialen Screening bis zur doppelblinden Randomisierung), aus einer verblindeten Behandlungsphase (beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation), einer unverblindeten Behandlungsphase (Patienten im Placebo + BSC-Arm, die die Kriterien für das Versagen der Behandlung erfüllten, wurden mit Siltuximab entsprechend der Vorgaben des Siltuximab-Arms behandelt), einer Abschlussuntersuchung und dem Follow-up-Zeitraum. Die Abschlussuntersuchung wurde 30 Tage (+/- 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation durchgeführt. Die Intervention wurde bis zum Versagen der Behandlung, dem Abbruch der Therapie, dem Austritt aus der Studie oder bis 48 Wochen nachdem der letzte Patient die Studienintervention begonnen hatte durchgeführt, je nachdem was früher eintrat. Der primäre Endpunkt der Studie MCD2001 war das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen, definiert als komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen. Die Auswertung erfolgte für die verblindete Behandlungsphase nach dem ITT-Prinzip.

Aufgrund des Designs und der Methodik der Studie MCD2001 wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit

Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in der MCD2001-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis unreifer Daten festgestellt werden. Bis zum klinischen cut off waren im Placebo-Arm 4 Patienten (15,4 %) und im Siltuximab-Arm 2 Patienten (3,8 %) verstorben.

Primärer Endpunkt – Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen

Das dauerhafte Ansprechen von Tumor und Symptomen war definiert als ein mindestens 50 %iger Rückgang der gesamten Tumormasse und Verbesserung oder Stabilität aller Symptome. Dieser Zustand musste für mindestens 18 Wochen erhalten bleiben. 18 Patienten (34,0 %) im Siltuximab-Arm und kein Patient im Placebo-Arm erreichten den primären Endpunkt. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab. Von den 18 Patienten im Siltuximab-Arm erreichte 1 Patient ein vollständiges Ansprechen (Verschwinden sämtlicher auswertbarer Anzeichen der Erkrankung sowie Rückgang aller Symptome) und 17 Patienten erreichten ein partielles Ansprechen (mindestens 50 %iger Rückgang der Tumormasse ohne Hinweise auf Therapieversagen bei der Symptomatik). Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des dauerhaften Ansprechens im Siltuximab-Arm bei 383 Tagen.

Für das Erreichen des primären Endpunkts war kein Abklingen der Symptome notwendig. Es zeigte sich jedoch, dass die Patienten, die ein Ansprechen entsprechend des primären Endpunkts erreicht hatten, auch eine Verbesserung der Gesamtsymptomatik erreichten.

Ansprechen des Tumors

Das Ansprechen des Tumors war definiert als ein mindestens 50 %iger Rückgang der Tumormasse und Verbesserung oder Stabilität aller anderen evaluierbaren Erkrankungsparameter. Während der verblindeten Behandlungsphase erreichten 20 Patienten (37,7 %) im Siltuximab-Arm und 1 Patient (3,8 %) im Placebo-Arm ein Ansprechen des Tumors. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab. Von den 20 Patienten im Siltuximab-Arm erreichten 2 Patienten (3,8 %) ein komplettes Ansprechen (komplette Remission der messbaren Erkrankung) und 18 Patienten (34,0 %) erreichten ein partielles Ansprechen (mindestens 50 %iger Rückgang der Tumormasse). Ein Patient (3,8 %) im Placebo-Arm erreichte ein partielles und keiner ein komplettes Ansprechen. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des Ansprechens im Siltuximab-Arm bei 356 Tagen. Der Patient im Placebo-Arm konnte das Ansprechen des Tumors über 70 Tage aufrechterhalten.

Dauerhaftes Abklingen der Symptome

Das dauerhafte Abklingen der Symptome war definiert als ein mindestens 50 %iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwertes im Vergleich zum Studienbeginn, welcher für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten wurde. Der MCD-Gesamtsymptomatikwert berechnete sich aus 34 Einzelsymptomen, die als MCD-assoziiert gewertet wurden, addiert mit den CTCAE-Graden dieser Symptome. 30 Patienten (56,6 %) im Siltuximab-Arm und 5 Patienten (19,2 %) im Placebo-Arm erreichten den Endpunkt dauerhaftes Abklingen der Symptome. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab. Von den 30 Patienten im Siltuximab-Arm erreichten 13 Patienten (24,5 %) ein komplettes Abklingen der Symptome (Rückgang aller Symptome) und 17 Patienten (32,1 %) erreichten ein partielles Abklingen der Symptome (mindesten 50 %iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwerts). Kein Patient, der im Placebo-Arm ein Ansprechen erreicht hatte, erreichte ein komplettes Ansprechen. Für das komplette Abklingen der Symptome zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Siltuximab im Vergleich zu Placebo. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lag die mediane Dauer des dauerhaften Abklingens der Symptome im Siltuximab-Arm bei 397 Tagen und im Placebo-Arm bei 324 Tagen.

Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung

Zu Baseline erhielten 9 Patienten (34,6 %) im Placebo-Arm und 13 Patienten (24,5 %) im Siltuximab-Arm Kortikosteroide. Ein Patient im Placebo-Arm (11,1 %) und 4 Patienten im Siltuximab-Arm (30,8 %) konnten während der verblindeten Behandlungsphase die Kortikosteroid-Behandlung beenden. Die Differenz der Abbruchrate von Kortikosteroiden lag bei knapp 20 %.

Versagen der Behandlung

Das Versagen der Behandlung war definiert als ein anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 für mindestens 3 Wochen, Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3, nachhaltige Verschlechterung (≥ 3 Wochen) des ECOG-Leistungsstatus um mehr als einen Punkt, ein radiologischer Progress oder der Start einer weiteren Therapie zur Behandlung der MCD. 16 Patienten (61,5 %) im Placebo-Arm und 20 Patienten (37,7 %) im Siltuximab-Arm erlebten während der verblindeten Behandlungsphase ein Versagen der Behandlung. Die häufigsten Gründe für ein Versagen der Therapie waren im Siltuximab-Arm der anhaltende Anstieg von Symptomen des Grades ≥ 2 (22,6 %) gefolgt von der Initiierung einer weiteren Therapie zur Behandlung der MCD (9,4 %). Ein Patient (1,9 %) im Siltuximab-Arm erlebte eine radiologische Progression, die zum Abbruch der Behandlung führte. Im Placebo-Arm waren die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie der anhaltende Anstieg von Symptomen des Grades ≥ 2 (34,6 %) gefolgt von radiologischer Progression (23,1 %). Der Median wurde im Siltuximab-Arm nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 134 Tagen. In der Überlebenszeitanalyse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Siltuximab im Vergleich zu Placebo.

Verbesserung der Symptome gemessen mit dem MCD-SS

Der MCD-SS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome. Der schlechtmögliche Wert ist 10, der bestmögliche Wert ist 0. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde ab einer Veränderung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn angenommen. 13 Patienten (50,0 %) im Placebo-Arm und 32 Patienten (62,7 %) im Siltuximab-Arm erreichten während der verblindeten Behandlungsphase eine Verbesserung um mindestens 1 Punkt im Vergleich zu Baseline. Die Zeit bis zur Verbesserung um einen Punkt lag in der Placebo-Gruppe im Median bei 262 Tagen und in der Siltuximab-Gruppe bei 85 Tagen.

Verbesserung der Fatigue gemessen mit dem FACIT-F

Für den FACIT-F-Fragebogen wurde in der Studie MCD2001 eine Veränderung von mindestens 3 Punkten als klinisch relevant eingestuft. In der Placebo-Gruppe konnten sich 21 Patienten (80,8 %) und in der Siltuximab-Gruppe 41 Patienten (78,8 %) um mindestens 3 Punkte verbessern. Die mediane Dauer bis zur Verbesserung um mindestens 3 Punkte lag in der Placebo-Gruppe bei 22 Tagen und in der Siltuximab-Gruppe bei 15 Tagen. Der Unterschied der Dauer bis zur Verbesserung des FACIT-F um mindestens 3 Punkte war nicht statistisch signifikant.

Lebensqualität gemessen mit dem SF-36

In der Studie MCD2001 wurden der physische und der mentale Summenscore (PCS und MCS) aus dem SF-36 bestimmt. Für beide Summenscores wurde eine MID von 5 Punkten angenommen. In der Placebo-Gruppe konnten sich 8 Patienten (30,8 %) und in der Siltuximab-Gruppe 24 Patienten (48,0 %) um mindestens 5 Punkte im PCS verbessern. Die mediane Dauer bis zur Verbesserung um mindestens 5 Punkte lag bei 420 Tagen in der Siltuximab-Gruppe und wurde in der Placebo-Gruppe nicht erreicht. In der Placebo-Gruppe konnten sich 9 Patienten (34,6 %) und in der Siltuximab-Gruppe 34 Patienten (68,0 %) um mindestens 5 Punkte im MCS verbessern. Die mediane Dauer bis zur Verbesserung um mindestens 5 Punkte lag in der Placebo-Gruppe bei 302 Tagen und in der Siltuximab-Gruppe bei 104 Tagen. Der Unterschied der Dauer bis zur Verbesserung des MCS um mindestens 5 Punkte war statistisch signifikant zugunsten von Siltuximab.

3.2.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Für alle Endpunkte wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Es gibt keine validierten Kriterien für das Ansprechen auf eine Therapie in der Castleman-Krankheit. Der pU passte stattdessen die Cheson-Kriterien auf die Erfordernisse in der Studie MCD2001 an (Cheson et al., 2007). Die Cheson-Kriterien wurden für maligne Lymphome erstellt. Sie definieren Voraussetzungen für das komplette und das partielle Ansprechen des Tumors. Dieses Vorgehen wurde von der EMA unterstützt.

13 Patienten (24,5 %) in der Siltuximab-Gruppe und 9 Patienten (34,6 %) in der Placebo-Gruppe erhielten zu Studienbeginn Kortikosteroide. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte hinsichtlich des Parameters Kortikosteroid-Gebrauch, weshalb eine gleiche Verteilung zwischen den Gruppen hätte angenommen werden müssen. Der pU beschreibt dazu im Studienbericht, dass 3 Patienten der Siltuximab-Gruppe fälschlicherweise als Patienten mit Kortikosteroid-Therapie zu Beginn der Studie stratifiziert worden waren, obwohl diese Patienten zu Studienbeginn kein Kortikosteroid erhalten hatten. Im Placebo-Arm hatte ein Patient Kortikosteroid erhalten, war aber fälschlicherweise als Patient ohne begleitende Kortikosteroid-Therapie zu Studienbeginn stratifiziert worden. Die etwas höhere Rate an Patienten mit Kortikosteroiden zu Baseline in der Placebo-Gruppe ist konsistent mit einer etwas höheren Symptomlast der Patienten im Placebo-Arm im Vergleich zu den Patienten im Siltuximab-Arm zu Beginn der Studie. Patienten im Siltuximab-Arm hatten im Schnitt weniger MCD-bezogene Symptome als Patienten im Placebo-Arm. Insgesamt hatten im Siltuximab-Arm 22 Patienten (41,5 %) und im Placebo-Arm 19 Patienten (73,1 %) 6 oder mehr MCD-bezogene Symptome. Weniger Patienten im Siltuximab-Arm hatten bereits vor Einschluss in die Studie MCD2001 eine systemische Therapie erhalten, im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (54,7 % vs. 65,4 %). Von diesen Patienten hatten doppelt so viele im Siltuximab-Arm ein Ansprechen der vorhergegangenen systemischen Therapie erreichen können als im Placebo-Arm (34,5 % vs. 17,6 %).

Trotz dieser Unausgeglichenheit der Patientencharakteristika zu Beginn der Studie können die Ergebnisse als robust eingeschätzt werden, zumal kein Patient im Placebo-Arm den primären Endpunkt oder ein komplettes Ansprechen der Symptome und nur ein Patient im Placebo-Arm ein Tumoransprechen erreichte. Patienten der Siltuximab-Gruppe, die ein Ansprechen erreichten, konnten dieses zudem über längere Zeit aufrechterhalten, als jene Patienten des Placebo-Arms, die ein Ansprechen erreicht hatten.

Die Ergebnisse sind weitgehend stabil über verschiedene Subgruppen. Es zeigten sich jedoch schlechtere Ergebnisse für Patienten des hyalin-vaskulären Typs. Kein Patient des hyalin-vaskulären Typs in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreichte den primären Endpunkt. Patienten des hyalin-vaskulären Typs erreichten seltener als Patienten des gemischten oder plasmozytären Typs ein dauerhaftes Abklingen der Symptome oder ein Tumoransprechen. Ein Versagen der Behandlung trat häufiger bei Patienten des hyalin-vaskulären Typs auf als bei Patienten des gemischten oder plasmozytären Typs.

In der Extensionsstudie MCD2002 konnten diejenigen Patienten, die zum cut off der Studie MCD2001 ein Ansprechen oder eine stabile Erkrankung unter Siltuximab aufwiesen, weiter mit Siltuximab behandelt werden. Dies traf für 19 Patienten zu, für die Daten aus einer Interimsanalyse vorliegen. 10 der 19 Patienten hatte eine MCD vom hyalin-vaskulären Typ. Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse seit mindestens 3 Jahren Siltuximab, darunter 14 Patienten, die mehr als 4 Jahre behandelt wurden und 1 Patient, der Siltuximab mehr als 7 Jahre erhielt. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am Leben und wiesen mindestens eine Stabilität der MCD-Erkrankung auf.

3.3 Sicherheit

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation während der verblindeten Behandlungsphase erfasst. Die mediane Behandlungsdauer während der verblindeten Phase der Studie lag bei 152 Tagen in der Placebo-Gruppe und bei 375 Tagen in der Siltuximab-Gruppe. Um den Effekt der längeren Dauer der Exposition in der Siltuximab-Gruppe adäquat zu berücksichtigen, wurde ergänzend eine nach Behandlungsdauer adjustierte Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Anzahl der UE pro Patientenjahr berichtet.

Im Placebo-Arm erlebten 25 (97 %) und im Siltuximab-Arm 53 (100 %) der Patienten ein UE. Die am häufigsten berichteten UE in der Siltuximab-Gruppe bezogen auf die PT waren Pruritus (42 %), Infektionen der oberen Atemwege (36 %) und makulopapulöser Hautausschlag und Fatigue (jeweils 34 %). Die am häufigsten berichteten UE in der Placebo-Gruppe bezogen auf die PT waren Fatigue (39 %), Dyspnoe (35 %) und periphere Ödeme und Husten (jeweils 23 %). Die Anzahl der UE pro Patientenjahr lag bei 17,9 im Placebo-Arm und bei 15,4 im Siltuximab-Arm. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, das nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, lag bei 39 % im Placebo-Arm und bei 79 % im Siltuximab-Arm, darunter am häufigsten im Siltuximab-Arm Pruritus (21 %), makulopapulöser Hautausschlag (17 %) und Durchfall, Thrombozytopenie und Fatigue (jeweils 11 %) und im Placebo-Arm Fatigue und Enzymanomalien (jeweils 8 %).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE des CTCAE-Grades 3 oder höher, lag bei 54 % im Placebo-Arm und bei 47 % im Siltuximab-Arm. Die Anzahl der UE vom Grad 3 oder höher pro Patientenjahr lag bei 1,8 im Placebo-Arm und bei 1,1 im Siltuximab-Arm. Die häufigsten UE des Grades 3 oder höher waren bezogen auf die SOC im Siltuximab-Arm Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (17 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (15 %) und Erkrankungen des Haut und Unterhautzellgewebes (11 %). In der Placebo-Gruppe traten am häufigsten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (19 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (15 %) und gastrointestinale Erkrankungen (12 %) auf. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 19 % der Patienten im Placebo-Arm und bei 23 % der Patienten im Siltuximab-Arm auf. Die Anzahl der SUE pro Patientenjahr betrug 0,7 im Placebo-Arm und 0,4 im Siltuximab-Arm. Die häufigsten SUE des Grades 3 oder höher waren bezogen auf die SOC in beiden Behandlungsarmen Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit 8 % im Siltuximab-Arm und 12 % im Placebo-Arm. SUE der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei keinem Patienten der Siltuximab-Gruppe und bei 3 Patienten (12 %) der Placebo-Gruppe auf.

Als UE von besonderem Interesse wertete der pU Infusionsreaktionen aufgrund der Studienmedikation, Infektionen, Thrombozytopenie und Neutropenie. Vier Patienten (8 %) in der Siltuximab-Gruppe und kein Patient in der Placebo-Gruppe hatte ein infusionsbedingtes UE, das der Studienmedikation zugeordnet wurde. UE aller CTCAE-Grade der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 35 Patienten (66 %) der Siltuximab-Gruppe und bei

9 Patienten (35 %) der Placebo-Gruppe berichtet, wobei in beiden Behandlungsgruppen Infektion der oberen Atemwege als häufigster PT auftrat. Neutropenie aller CTCAE-Grade wurde bei 7 Patienten (13 %) im Siltuximab-Arm und bei 2 Patienten (8 %) im Placebo-Arm berichtet. Thrombozytopenie wurde bei 8 Patienten (15 %) im Siltuximab-Arm und bei einem Patienten (4 %) im Placebo-Arm berichtet. In keinem Studienarm trat Neutropenie oder Thrombozytopenie als SUE auf oder führte zu einem Abbruch der Studienmedikation.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Im EPAR wurden 3 Studien gepoolt, in denen Siltuximab als Monotherapie bei Patienten mit MCD zum Einsatz kam. Diese gepoolte Analyse umfasste 103 Patienten, wobei die größte Studie die MCD2001-Studie war. Von diesen 103 Patienten wurden 82 mit der Zulassungsdosis von 11 mg/kg Körpergewicht Siltuximab behandelt, für die restlichen 21 Patienten gab es keine Zieldosis (CHMP, 2014).

Auf Grundlage der Daten aus der pivotalen Studie und der gepoolten Daten der Siltuximab-behandelten MCD-Patienten geht der EPAR davon aus, dass folgende UE vermutlich mit Siltuximab in Verbindung stehen: Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, lokalisierte Ödeme, periphere Ödeme, Juckreiz, makulopapulöser Hautausschlag, Hautausschlag, Nachtschweiß, Fieber, Thrombozytopenie, Neutropenie, Gewichtszunahme, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Verletzungen, Bluthochdruck und Folgekomplikationen. Hyperurikämie, Hypertriglyceridämie und Hypokaliämie, Hyperpigmentierung der Haut und Ekzeme sind laut EPAR sicher auf die Behandlung mit Siltuximab zurückzuführen (CHMP, 2014). In den gepoolten MCD-Monotherapie-Studien wurden Nierenfunktionsstörung bei 12 % der Patienten im Siltuximab-Arm und bei 0 % der Patienten im Placebo-Arm beobachtet. In der MCD2001-Studie lag die Rate an Nierenfunktionsstörungen bei 9,4 % im Siltuximab-Arm und bei 0 % im Placebo-Arm.

Bei den 82 Patienten mit einer Zieldosis von 11 mg/kg Körpergewicht Siltuximab alle drei Wochen traten bezogen auf die Systemorganklassen folgende auch in der Fachinformation genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sehr häufig ($\geq 10\%$) und häufig ($\geq 1\%$) auf:

Tabelle 19: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezogen bezogen auf Systemorganklassen

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig	Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems Häufig	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig	Hypertriglyceridämie

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkung
Gefäßerkrankungen Sehr häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig	Abdominale Schmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig	Makulopapulöser Hautausschlag, Juckreiz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Sehr häufig	Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig	Lokale Ödeme
Untersuchungen Sehr häufig	Gewichtszunahme

Für UE von besonderem Interesse, Infusionsreaktionen aufgrund der Studienmedikation, Infektionen, Thrombozytopenie und Neutropenie, ergaben sich in der gepoolten Auswertung des EPAR vergleichbare Ergebnisse wie in der Zulassungsstudie MCD2001. Neben diesen UE wurden im EPAR auch ein Anstieg der Triglyceride und Cholesterin, Gefäßerkrankungen, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Magen-Darm-Perforationen, Primärmalignome oder zweite primäre Malignome, Infusionsreaktionen und Hepatotoxizität als UE von besonderem Interesse beschrieben. Eine höhere Rate an Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie, Gefäßerkrankungen und eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei mit Siltuximab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten beobachtet, diese führten jedoch nicht oder nur sehr selten und mit vergleichbarer Häufigkeit gegenüber den Placebo-behandelten Patienten zu Behandlungsabbrüchen und SUE oder hatten einen CTCAE-Grad ≥ 3 . Hepatotoxizität trat bei keinem Patienten in keiner Behandlungsgruppe auf. Siltuximab-behandelte Patienten wiesen etwas häufiger erhöhte Bilirubinwerte auf und erlebten häufiger eine Infusionsreaktion, darunter am häufigsten (≥ 2 Patienten) Juckreiz, Rötung, Schmerzen in der Brust und Übelkeit. Ein Patient in der MCD2001-Studie hatte ein SUE des CTCAE-Grades ≥ 3 einer anaphylaktischen Reaktion. Magen-Darm-Perforationen wurden in der mit Siltuximab behandelten MCD-Population nicht beobachtet. Für Primärmalignome oder zweite primäre Malignome zeigte sich kein Unterschied zwischen den Siltuximab-behandelten und den Placebo-behandelten Patienten. In der Siltuximab-Gruppe wurde ein Plattenepithelkarzinom (Haut) und in der Placebo-Gruppe wurden jeweils ein myelodysplastisches Syndrom und ein T-Zell-Lymphom berichtet. Keines der vom EPAR betrachteten UE von besonderem Interesse führte zum Tod (CHMP, 2014).

Im EPAR wird angemerkt, dass die Datengrundlage zur Beurteilung des Langzeit-Sicherheitsprofils von Siltuximab zu klein ist, da lediglich 19 Personen in der Extensionsstudie MCD2002 beobachtet werden. Trotz der insgesamt geringen Anzahl an zur Verfügung stehenden Patienten für die Beurteilung des Sicherheitsprofils und der Unsicherheit bezogen auf das Langzeitsicherheitsprofil, wird das Sicherheitsprofil von Siltuximab im EPAR als akzeptabel und tolerabel eingeschätzt (CHMP, 2014).

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Siltuximab soll von medizinischem Fachpersonal und unter angemessener ärztlicher Überwachung gegeben werden.

Bei Auftreten einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, anaphylaktischen oder schweren allergischen Reaktionen oder einem Zytokin-Freisetzungssyndrom soll die Behandlung mit Siltuximab abgebrochen werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen das umgehende Erstellen eines Registers, in dem Informationen von Patienten mit Castleman-Krankheit gesammelt werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Siltuximab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (MCD), die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind. Siltuximab ist ein chimärer (human-murin) monoklonaler Anti-IL6-G1κ-Antikörper (IgG1κ). Die Nutzenbewertung von Siltuximab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MCD2001. Es handelt sich bei der Studie MCD2001 um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, internationale, doppelblinde, pivotale Phase-II-Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Siltuximab + best supportive care (BSC) vs. Placebo + BSC bei Patienten mit MCD getestet wurden. Die Studienpopulation entsprach der Zulassungspopulation.

Die Ergebnisse der Studie MCD2001 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Siltuximab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt ¹⁾	Placebo + BSC (N=26) vs. Siltuximab + BSC (N=53)	Effekt
Primärer Endpunkt		
Dauerhaftes Ansprechen von Tumor und Symptomen n (%) ²⁾	0 vs. 18 (34,0 %)	↑↑
Mortalität		
Verstorben bis zum klinischen cut off n (%)	4 (15,4 %) vs. 2 (3,8 %)	↔
Morbidität		
Ansprechen des Tumors n (%) ³⁾	1 (3,8 %) vs. 20 (37,7 %)	↑↑
Dauerhaftes Abklingen der Symptome n (%) ⁴⁾	5 (19,2 %) vs. 30 (56,6 %)	↑↑
Abbruch einer zum Studienbeginn vorhandenen Kortikosteroid-Behandlung n (%)	1 von 9 (11,1 %) vs. 4 von 13 (30,8 %)	↔
Zeit bis zum Versagen der Behandlung Median (Tage) ⁵⁾	134 vs. n.e.	↑↑
Zeit bis zur Verbesserung der Symptome gemessen mit dem MCD-SS in Tagen, Median (95 %-KI) ⁶⁾	262,0 (40;n.e.) vs. 85,0 (22;379)	↔
Zeit bis zur Verbesserung der Fatigue gemessen mit dem FACIT-F Fragebogen in Tagen, Median (95 %-KI) ⁷⁾	22 (8;64) vs. 15 (8;23)	↔
Lebensqualität		
Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit SF-36 PCS in Tagen, Median (95 %-KI) ⁸⁾	n.e. (169;n.e.) vs. 420 (106;n.e.)	↔
Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit SF-36 MCS in Tagen, Median (95 %-KI) ⁸⁾	302 (231;n.e.) vs. 104 (43;171)	↑↑

Endpunkt ¹⁾	Placebo + BSC (N=26) vs. Siltuximab + BSC (N=53)	Effekt
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) n (%)	25 (96,2 %) vs. 53 (100,0 %)	↔
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 n (%)	14 (53,8 %) vs. 25 (47,2 %)	↔
Schwerwiegende UE n (%)	5 (19,2 %) vs. 12 (22,6 %)	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%)	10 (38,5 %) vs. 12 (22,6 %)	↔
Infusionsbedingtes UE, das der Studienmedikation zugeordnet wurde n (%)	0 vs. 4 (7,5 %)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen n (%)	9 (34,6 %) vs. 35 (66,0 %)	-
Neutropenie n (%)	2 (7,7 %) vs. 7 (13,2 %)	-
Thrombozytopenie n (%)	1 (3,5 %) vs. 8 (15,1 %)	-

¹⁾ Die mediane Behandlungsdauer lag im Placebo-Arm bei 152 Tagen und im Siltuximab-Arm bei 375 Tagen.

²⁾ Definiert als mindestens 50 %iger Rückgang der gesamten Tumormasse (definiert als Summe des Produktes des Längs- und Querdurchmesser einer jeden Indexläsion). 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.

³⁾ Definiert als der mindestens 50 %ige Rückgang der Tumormasse.

⁴⁾ Definiert als ein mindestens 50 %iger Rückgang des MCD-Gesamtsymptomatikwertes im Vergleich zu Studienbeginn, welcher für mindestens 18 Wochen aufrechterhalten wurde bevor ein Versagen der Behandlung auftrat.

⁵⁾ Definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse: anhaltender Anstieg der erkrankungsrelevanten Symptome des Grades ≥ 2 für mindestens 3 Wochen, Ausbruch eines neuen erkrankungsrelevanten Symptoms des Grades 3, nachhaltige Verschlechterung (≥ 3 Wochen) des ECOG-Leistungsstatus um mehr als einen Punkt, radiologischer Progress oder Start einer weiteren Therapie zur Behandlung der MCD.

⁶⁾ Der MCD-SS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Messung der Schwere ausgewählter MCD-Symptome (Husten, Kurzatmigkeit, Appetitverlust, Müdigkeit, Fatigue, Energielosigkeit, Schwächegefühl, Entzündung oder Ausschlag der Haut, Juckreiz, Taubheit/Kribbeln, Schmerzen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Schwellungen oder Ödeme in anderen Körperregionen, Nachtschweiß, starkes Schwitzen am Tage). Die Symptome werden vom Patienten zwischen 0 „nicht erlebt“ bis 5 „sehr schwer“ eingestuft. Responderanalyse mit MID von 1 Punkt.

⁷⁾ Responderanalyse mit MID von 3 Punkten.

⁸⁾ Responderanalyse mit MID von 5 Punkten.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, MCD: Multizentrische Castleman-Krankheit, MCD-SS: MCD-Symptomscore, MCS: Mental Component Scale, MID: minimal important difference, NCI: National Cancer Institute, PCS: Physical Component Scale, SF-36: Short Form (36), UE: Unerwünschte Ereignisse

Referenzen

CDCN: <http://www.castlemannetwork.org/about-castleman-disease/signs-and-symptoms>

[Zugriff am 15.08.2014]

Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 24(6): 547-61.

Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(5): 811-9.

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

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report. Sylvant. 20 März 2014. London EMA, 2014.

Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Alred J, Camoriano JK, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol.* 2012; 87(11): 997-1002.

Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood.* 2014; 123(19): 2924-33.

Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009; 103(7): 975-94.

Orphanet: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> [Zugriff am 15.08.2014]

Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Qual Life Res.* 2011; 20(10): 1737-44.

Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist.* 2011; 16(9): 1316-24.

Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(11-12): 1328-36.

Vernon M, Teschendorf B, van Rhee F. 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 2009. New Orleans, Louisiana, 2009.

Ware J, Kosinski M, Bjorner J, Turner-Bowker D, Gandek B, Maruish M. Determining important differences in scores. User's Manual for the SF-36v2® Health Survey. Lincoln (RI): QualityMetric Incorporated; 2007: 125-133.