

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

6. Oktober 2014

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

Siltuximab

veröffentlicht am 15. August 2014
Vorgangsnummer 2014-06-15-D-119
IQWiG Bericht Nr. 236

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Siltuximab (Sylvant®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 3. Lebensqualität / Patient – Reported – Outcome
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Häufigkeit der Erkrankung
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung für Siltuximab als erstes, in Europa für die Therapie von Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman zugelassenes Medikament findet im Rahmen seines Status als Arzneimittel für eine seltene Erkrankung (Orphan Drug) statt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht ist detailliert. Er enthält keine Empfehlung für die Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Zulassungsstudie für Siltuximab ist die erste, multizentrische, prospektiv randomisierte Studie zur Wirksamkeit eines Arzneimittels beim multizentrischen Morbus Castleman.
- Der Vergleich gegenüber Placebo ist formal korrekt, da es keine zugelassenen Arzneimittel zur Therapie von MCD-Patienten gibt. Allerdings werden in der klinischen Behandlungsrealität nicht

nur symptomlindernde Präparate im Sinne von Best Supportive Care, sondern auch Medikamente mit dem Anspruch einer langfristigen Remission eingesetzt.

- Siltuximab führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Morbidität.
- Eine Aussage zum Einfluss von Siltuximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich und angesichts des frühen Crossover-Designs auch langfristig schwierig.
- Häufige Nebenwirkungen von Siltuximab sind Hautjucken, Infektionen der oberen Atemwege und Exanthem. Diese Nebenwirkungen sind nicht schwerwiegend.
- Die Durchführung der ersten, randomisierten Studie für ein neues Medikament beim Multizentrischen Morbus Castleman ist verdienstvoll, auch wegen der Erarbeitung einer eigenen Symptomskala.
- Da Siltuximab nicht gegenüber anderen, in Deutschland eingesetzten, remissionsinduzierenden Therapieformen getestet wurde, ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

2. Einleitung

Der Multizentrische Morbus Castleman (Multicentric Castleman's Disease (MCD)) ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Er gehört zu den lymphoproliferativen Erkrankungen. Die Erkrankung ist mit einer hohen Morbidität belastet. In Beobachtungsstudien lag die Mortalität in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung bei 30-35% [1].

Die pathohistologischen Charakteristika des MCD wurden erstmals 1954 von Benjamin Castleman beschrieben. Klinisch wird die unizentrische von der multizentrischen Form unterschieden. Die multizentrische Form macht etwa 30% der Patienten aus. Standardtherapie der unizentrischen Form ist die Operation [2]. Die multizentrische Form mit Vergrößerung zahlreicher Lymphknoten wurde formal erstmals 1978 beschrieben. Sie tritt vermehrt bei HIV-positiven Personen auf. Pathophysiologisch wird beim multizentrischen Morbus Castleman eine durch den Human-Herpes-Virus 8 (HHV8) getriggerte Form von einer HHV-8 negativen Form unterschieden. HHV8 ist verantwortlich für den multizentrischen Morbus Castleman bei nahezu allen HIV-positiven Patienten, und für etwa die Hälfte der Erkrankungen bei HIV-negativen Patienten [3].

Das klinische Bild ist vielfältig. Es dominieren die sogenannten „B Symptome“ mit hohem Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, dazu Anämie und Leukozytopenie. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 65-70%, die 10-Jahres-Überlebensraten unter 50% [1]. Der Multizentrische Morbus Castleman kann mit anderen Syndromen wie dem POEMS auftreten.

3. Stand des Wissens

Eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Morbus Castleman spielt Interleukin-6 (IL-6). IL-6 ist ein lösliches Zytokin. Es wird von Zellen des Immunsystems produziert und ist wesentlich für die Initiierung entzündlicher Reaktionen des Körpers z. B. bei Infekten, aber auch nach Traumata oder bei Verbrennungen, verantwortlich. Erhöhte IL-6 Spiegel werden bei zahlreichen malignen Erkrankungen, z. B. beim Multiplen Myelom, aber auch bei Autoimmunerkrankungen beobachtet.

Die ausgeprägten entzündlichen Zeichen bei Patienten mit MCD können durch die vermehrte Sekretion von IL-6 erklärt werden. IL-6 transgene Mäuse entwickeln ein klinisches Bild wie der Multizentrische Morbus Castleman. Schon vor mehr als 10 Jahren wurde beobachtet, dass der gegen den IL-6 Rezeptor gerichtete, monoklonale Antikörper Tocilizumab die Symptome des MCD lindert und zu langfristigen Remissionen führen kann [4]. Tocilizumab ist in Japan zur Behandlung von Patienten mit MCD zugelassen. In Europa wurde Toxilizumab (RoActemra®) als Medikament für Patienten mit rheumatoider Arthritis weiterentwickelt und Anfang 2009 von der EMA in dieser Indikation zugelassen.

Es gibt keine Standardtherapie für Patienten mit dem Multizentrischen Morbus Castleman. Konzeptionell werden immunsuppressive und zytotoxische Substanzen eingesetzt. Glukokortikoide sind symptomatisch wirksam, führen aber oft nicht zu langfristigen Symptomen. Lymphom-wirksame Chemotherapie wie das CHOP-Regime, ist bei Patienten mit MCD effektiv [5], aber mit zahlreichen Nebenwirkungen belastet. In einer retrospektiven Studie bei 52 Patienten mit HIV-assoziiertem MCD führte eine Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab allein oder in Kombination mit Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie [6]. Rituximab ist in dieser Indikation nicht zugelassen. Zur Wirksamkeit anderer Substanzen wie Bortezomib und Thalidomid wurden Fallbeschreibungen publiziert.

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

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

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

4. Dossier und Bewertung von Siltuximab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend seinen Regularien hat der G-BA in diesem Verfahren zu einem Medikament im Orphan Drug Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Best Supportive Care ist eine Option bei diesen Patienten. In der klinischen Behandlungsrealität bei diesen Patienten werden allerdings nicht nur symptomlindernde Präparate, sondern auch Medikamente mit dem Anspruch einer langfristigen Remission eingesetzt. Hierzu gehören Immunsuppressiva, bei Lymphomen wirksame Zytostatika, der Anti-B-Zell-Antikörper Rituximab sowie der in Japan für die Therapie des MCD zugelassene Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab. Für keine dieser Optionen gibt es in Deutschland eine Zulassung beim MCD.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist MCD2001, eine Phase-II-Studie mit einer 2:1 Randomisierung von Siltuximab versus Placebo [7]. Sie bestand aus einer verblindeten und einer konsekutiven, unverblindeten Phase. Die Zulassungsstudie basiert auf einer Phase I Studie, in der 18 von 23 Patienten einen klinischen Gewinn zeigten [8].

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der zwischenzeitlich publizierten Zulassungsstudie, siehe Kapitel 3. Der G-BA hat den Bericht erstellt. Das IQWiG hat einen Bericht zu erwarteten Patientenzahlen und Kosten erstellt.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit MCD, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 422 Tage. Bis zum Datenschnitt waren im Verum-Arm 4 und im Placebo-Arm 2 Patienten verstorben. Hier ist kein statistischer Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar. Gleichzeitig zeigen diese Ergebnisse, dass aufgrund der insgesamt zufriedenstellenden Prognose der Patienten und der Seltenheit der Erkrankung der Endpunkt „Gesamtüberleben“ im Rahmen der Studie nicht als primärer Endpunkt sinnvoll zu wählen war.

Die langfristige Analyse der Gesamtüberlebenszeit wird weiterhin wesentlich durch das Crossover-Design beeinflusst. Bei Behandlungsversagen hatten Patienten im Placebo-Arm die Option zur Therapie mit Siltuximab. Sie war zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts von 13 der 26 Patienten (50%) genutzt worden.

Eine Aussage zum Einfluss von Siltuximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist zusammenfassend angesichts der (insgesamt erfreulich) wenigen Ereignisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Auch langfristig wird dieser Endpunkt bei dem frühen Crossover-Design mit einer Crossover-Rate von $\geq 50\%$ wohl nicht evaluierbar sein [9].

4. 3. 2. Morbidität

Es gibt keine standardisierten, prospektiv validierten Remissionskriterien für Patienten mit Multizentrischem Morbus Castleman. Diese Kriterien werden durch diese Zulassungsstudie etabliert. Als Remissionskriterium wurde ein zusammengesetzter Endpunkt, bestehend aus der bildgebenden Kontrolle vergrößerter Lymphknoten sowie anderer direkter messbarer Läsionen zusammen mit einer Linderung oder Stabilisierung MCD-assoziiertes klinischer Symptome gebildet. Die bildgebenden Kriterien wurden in Analogie zu den malignen Lymphomen verwendet. Sie sind standardisiert und validiert. Für die Symptomerfassung wurde ein eigener Multicentric Castleman's Disease Signs and Symptom Score entwickelt.

Bei 18 der 53 Patienten (34%) im Siltuximab-Arm wurden eine Rückbildung der Lymphomanifestationen und eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome erzielt. Ein Patient (2%) erreichte eine komplette Remission, 17 Patienten erreichten eine partielle Remission. Die mittlere Zeit bis zum Ansprechen lag im Siltuximab-Arm bei 155 Tagen. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen betrug 134 Tage im Placebo-Arm, sie war im Siltuximab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht (HR 0,418; $p=0,0084$).

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird, wie auch in der Publikation der Studiendaten, die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung als sekundärer Endpunkt berechnet. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ist signifikant (HR 0,298; $p=0,0013$). Da dieses Kriterium nicht gut standardisiert ist und individuelle Entscheidungskriterien enthält, ist es für die Nutzenbewertung nicht sehr gut geeignet.

4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der SF-36 Fragebogen eingesetzt. Er ist unterteilt in eine ‚physical‘ und eine ‚mental component‘. Die Rücklaufquoten waren sehr hoch und lagen über 88%. Bei der ‚mental component‘ ergab sich bei 68% der Siltuximab eine signifikante Verbesserung, allerdings auch bei 34,6% der Patienten im Placebo-Arm.

Ein dominierendes Symptom für MCD-Patienten ist Fatigue, es hat großen Einfluss auf die Lebensqualität. In der MCD2001-Studie wurde zusätzlich der FACIT-F zur Erfassung von Fatigue eingesetzt. Auch hier war die Rücklaufquote der Fragebögen mit $>86\%$ sehr hoch. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen fand sich nicht.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Häufig auftretende und charakteristische Nebenwirkungen von Siltuximab sind Hautjucken, Infektionen der oberen Atemwege, Exanthem und lokale Ödeme. Diese Nebenwirkungen lagen im Schweregrad 1 und 2.

Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Siltuximab-Arm auftraten, waren Fatigue (12%) und Nachtschweiß (8%). Allerdings lag die Rate dieser als „Adverse Events“ angegebenen Ereignisse nicht höher als im Kontrollarm. Sie können der Grundkrankheit zugeordnet werden.

Bei einem Patienten trat unter Siltuximab eine anaphylaktische Reaktion auf. Insgesamt war die Rate schwerer Nebenwirkungen im Siltuximab- nicht signifikant höher als im Kontrollarm.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Siltuximab ist das erste, in Deutschland und Europa zugelassene Medikament zur Behandlung von Patienten mit Multizentrischem Morbus Castleman. Das Medikament ist wirksam, es führt bei etwa einem Drittel der Patienten zu lang andauernden, partiellen Remissionen. Im Vergleich zum Placebo-Arm waren diese Unterschiede signifikant.

Es gibt in Deutschland keine Standardtherapie. Dennoch werden diese Patienten nicht nur symptomatisch, sondern mit dem Ziel des Erreichens einer klinischen und bildgebenden Remission behandelt. Als therapeutisches Prinzip wird wahrscheinlich Rituximab am häufigsten verwandt. Da weder diese noch andere in Deutschland eingesetzte Therapien im Vergleichsarm verwendet wurden, ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Siltuximab nicht möglich.

6. Häufigkeit der Erkrankung

Exakte Daten zur Häufigkeit des Morbus Castleman liegen in Deutschland nicht vor. Auch die mittlere Behandlungsdauer kann bei fehlenden Langzeitdaten nur geschätzt werden. Die Berechnungen des IQWiG einschl. der Anmerkungen zu den Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.

7. Literatur

1. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe M et al.: The clinical spectrum of Castleman's disease. Am J Hematol 87:997-1002, 2013. DOI: [10.1002/ajh.23291](https://doi.org/10.1002/ajh.23291)
2. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM: Surgery in Castleman's disease. Ann Surg 255:677-684, 2012. DOI: [10.1097/SLA.0b013e318249dcdc](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318249dcdc)
3. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. Blood 123:2924-2933, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-12-545087](https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-545087)
4. Nishimoto N, Terao K, Mima T et al.: Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood 112:3949-3964, 2008. DOI: [10.1182/blood-2008-05-155846](https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-155846)
5. Hentrich M et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinie der DGHO, Status Oktober 2014. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/HIV-assozierte-lymphome>)
6. Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al.: Prospective study of rituximab in chemotherapy- dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117

Castleman Trial. J Clin Oncol 25: 3350-3356, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2007.10.6732](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6732)

7. Van Rhee F, Fayad L, Voorhees P et al.: Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. J Clin Oncol 28:3701-3708, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.2377](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2377)
8. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al.: Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 15:966-974, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70319-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70319-5)
9. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz) und PD Dr. Andreas Viardot (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär