

IQWiG-Berichte – Nr. 561

**Sarilumab
(Rheumatoide Arthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-39
Version: 1.0
Stand: 13.11.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-39

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jacqueline Detert, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Daniela Preukschat
- Judith Gibbert
- Wolfram Groß
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Katrin Nink
- Sonja Schiller
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Sarilumab, Arthritis – Rheumatoide, Nutzenbewertung, NCT02332590

Keywords: Sarilumab, Arthritis – Rheumatoid, Benefit Assessment, NCT02332590

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	15
2.3.1 Eingeschlossene Studien	15
2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD.....	17
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	17
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	18
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	18
2.5 Fragestellung 2: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	18
2.5.1 Studiencharakteristika	18
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	24
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2)	24
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)	26
2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 2)	28
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)	36
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	37
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2).....	37
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	41
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	43
2.6 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARDs	45
2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	45
2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	45

2.6.3	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	45
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	46
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	49
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	49
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	51
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	51
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	53
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	55
2.8.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	55
2.8.2.3.2	Studienpool	56
2.8.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
2.8.2.4.1	Studiendesign und Population.....	56
2.8.2.4.2	Verzerrungspotenzial	57
2.8.2.4.3	Ergebnisse	59
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	68
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	68
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	68
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	68
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	68
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	69
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	70
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	70
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	70
2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	70
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	70
3	Kosten der Therapie	71
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	71

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	71
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	72
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	72
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	76
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	76
3.2.1	Behandlungsdauer	78
3.2.2	Verbrauch	78
3.2.3	Kosten.....	78
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	80
3.2.6	Versorgungsanteile	80
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	80
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	82
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	82
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	82
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	85
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	86
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
5	Literatur	91
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		96
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	4
Tabelle 3: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	16
Tabelle 6: Sarilumab – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung von Sarilumab	17
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)	22
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)	23
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	25
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	29
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	31
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	39
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Fragestellung 2).....	41
Tabelle 17: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	43
Tabelle 18: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	46
Tabelle 19: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis	50

Tabelle 20: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	83
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	85
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	86
Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	96
Tabelle 24: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2).....	98

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
ACR20	Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 20 %
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bDMARD	biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CDAI	Clinical Disease Activity Index
cDMARD	klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DAS28-4 ESR	Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Least-Squares-Mean Distance (Least-Squares-Mittelwertdifferenz)
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MTX	Methotrexat
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
Peto-OR	Peto Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAID	Rheumatoid Arthritis Impact of Disease-Score
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36v2	Short Form 36 – Version 2 Health Survey
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sarilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen. Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sarilumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt wird.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
c: im Bericht als cDMARD bezeichnet
d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; cDMARD: klassisches DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 2 aus den möglichen Alternativen Adalimumab aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie MONARCH eingeschlossen, in der Sarilumab mit Adalimumab (jeweils als Monotherapie) verglichen wird. Die Studie MONARCH ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patienten geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Sarilumab für einen Teil der Fragestellung 2 abzuleiten.

Für die Fragestellungen 1 und 3 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2

Studiencharakteristika

Die Studie MONARCH ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III zum Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab (jeweils als Monotherapie). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor noch keine Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) oder einem zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARD (tsDMARD) erhalten haben. Demgegenüber waren Vortherapien mit einem oder mehreren klassischen DMARDs (cDMARDs), wie beispielsweise MTX, erlaubt. Die Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Sarilumab oder Adalimumab im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Region.

Die Behandlung mit Sarilumab und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion. Die geplante doppelblinde randomisierte Behandlungsphase betrug 24 Wochen, in der folgenden offenen Behandlungsphase konnten auch die Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm eine Behandlung mit Sarilumab erhalten.

Relevante Teilpopulation für die Fragestellung 2

In der Studie MONARCH wurde sowohl Sarilumab als auch Adalimumab als Monotherapie eingesetzt. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden vor Studienbeginn bereits mit mindestens 1 cDMARD vorbehandelt. In die Studie MONARCH wurden unter anderem Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingeschlossen, welche nach dieser Vorbehandlung gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes entweder intolerant gegenüber MTX oder nicht geeignet für eine Weiterbehandlung mit MTX waren. Diese Patientengruppe ist die relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenwertung, da sie der Zulassung von Sarilumab als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit) entspricht. Diese Teilpopulation umfasst 87 Patienten im Interventionsarm und 82 Patienten im Vergleichsarm.

Außerdem schloss die Studie MONARCH auch Patientinnen und Patienten ein, die auf eine vorrangigere Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen haben, bei denen aber keine MTX-Unverträglichkeit vorlag (97 Patienten im Interventionsarm und 103 Patienten im Vergleichsarm). Diese Patientengruppe sollte jedoch gemäß Zulassung nicht mit einer Sarilumab Monotherapie, sondern mit einer Kombination aus Sarilumab und MTX behandelt werden und ist folglich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Studie MONARCH liefert damit nur für einen Teil der Fragestellung 2 Daten, nämlich für Patientinnen und Patienten, die zulassungskonform mit einer Sarilumab-Monotherapie behandelt werden. Daten für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2, die mit einer Kombinationstherapie mit MTX behandelt werden müssten, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität als hoch, für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

MTX-geeignete Patientinnen und Patienten

Für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten (Teilpopulation der Fragestellung 2) liegen keine Daten vor.

Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit

Für die Bewertung von Sarilumab bei Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit (Teilpopulation der Fragestellung 2) liegt eine relevante Studie vor. Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen kann daher aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials aller Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

▪ Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (Clinical Disease Activity Index [CDAI] $\leq 2,8$, Simplified Disease Activity Index [SDAI] $\leq 3,3$, boolesche Definition nach American College of Rheumatology [ACR]/ European League Against Rheumatism [EULAR])

Der Endpunkt Remission wird operationalisiert über das Erreichen der 3 Remissionskriterien CDAI $\leq 2,8$, SDAI $\leq 3,3$ oder der booleschen Definition nach ACR/EULAR. Die Bewertung der Remission erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI $\leq 2,8$.

Für alle 3 Remissionskriterien zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Remission kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- niedrige Krankheitsaktivität (Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate [DAS28-4 ESR] $< 3,2$; SDAI ≤ 11 , CDAI ≤ 10)

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird operationalisiert über das Erreichen der 3 Kriterien DAS28-4 ESR $< 3,2$, SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10 . Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des DAS28-4 ESR $< 3,2$. Für alle 3 Kriterien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sarilumab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- körperlicher Funktionsstatus (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI])

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich für die Anzahl der Responder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sarilumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- Schmerz (visuelle Analogskala [VAS])
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)

Für die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] VAS)
- Morgensteifigkeit (VAS)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Morgensteifigkeit (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Der Unterschied liegt im Mittel bei etwa 1 Gelenk. Dieser Gruppenunterschied ist nicht relevant. Dies wird durch eine Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g gestützt (das 95 %-KI liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-Fatigue])

Für die Endpunkte Anzahl druckschmerzhafter Gelenke sowie Fatigue (FACIT-Fatigue: Anzahl der Responder) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form 36 – Version 2 Health Survey [SF36v2] akut – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2akut zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

- SF36v2akut – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2akut zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

MTX-geeignete Patientinnen und Patienten

Für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten (Teilpopulation der Fragestellung 2) liegen keine Daten vor, für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit

In der Gesamtschau ergeben sich für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist und die außerdem eine MTX-Unverträglichkeit haben (Teilpopulation der Fragestellung 2) nur positive Effekte, die den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus. Zudem zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS).

In der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt körperlicher Summenscore des Fragebogens SF-36v2akut.

Zusammenfassend gibt es für die Teilpopulation der bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist und die

außerdem eine MTX-Unverträglichkeit haben, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Adalimumab.

Der Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich besteht nur für Patientinnen und Patienten, für die das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellt, da sie eine Remission nicht mehr erreichen können. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Erreichen einer Remission das Therapieziel, um weitere Gelenkschädigungen zu vermeiden. Damit ist der erhebliche Zusatznutzen auf Endpunktebene für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität für diese Patientinnen und Patienten nur von nachgeordneter Relevanz. Auch für diese Patientinnen und Patienten, für die eine Remission noch ein Therapieziel ist, liegt ein Zusatznutzen vor, der auf den weiteren positiven Effekten basiert. Das Ausmaß ist hier als mindestens gering einzuschätzen. Es bleibt jedoch unklar, für welche Anteile der relevanten Studienpopulation eine Remission noch ein relevantes Therapieziel ist und wie sich die Ergebnisse für den Endpunkt Remission für diese Patientengruppe darstellen. Der Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten wird deshalb als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sarilumab.

Tabelle 3: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

c: im Bericht als cDMARD bezeichnet

d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes DMARD; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
c: im Bericht als cDMARD bezeichnet
d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.
bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der G-BA hat dabei nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Sarilumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angepasst. Die vom G-BA vorgenommene Änderung hat dazu geführt, dass statt ursprünglich 4 nun 3

verschiedene Fragestellungen betrachtet werden. Dies bedeutet, dass nun alle Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, in einer Gruppe gemeinsam betrachtet werden (Fragestellung 2) [3]. Eine genaue Beschreibung der zusammengefassten Patientengruppen findet sich in Tabelle 4 (Fußnote d).

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den verschiedenen Optionen Adalimumab aus. Er richtet sich in seiner Darstellung der Patientengruppen im Dossier jedoch nach der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Aufteilung der Patientenpopulation. Gleichzeitig legt der pU mit seinem Dossier aber auch Daten für die zusammengefasste Population der aktuellen Fragestellung 2 vor, sodass diese Unterschiede keine Konsequenz für die vorliegende Bewertung haben (siehe Abschnitte 2.8.1 und 2.8.2.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sarilumab (Stand zum 26.06.2017)
- bibliografische Recherche zu Sarilumab (letzte Suche am 30.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu Sarilumab (letzte Suche am 30.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sarilumab (letzte Suche am 22.08.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MONARCH	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Für die Nutzenbewertung von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie MONARCH herangezogen, dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. In der Studie wurde Sarilumab mit Adalimumab jeweils als Monotherapie verglichen. Die Studie MONARCH ist aufgrund ihres Designs und der eingeschlossenen Patienten geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Sarilumab für Fragestellung 2 (ausschließlich für Patienten mit MTX-Unverträglichkeit) abzuleiten (siehe auch Abschnitt 2.5).

Für die Fragestellungen 1 und 3 liegen keine Daten für die Nutzenbewertung von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Diese Einschätzung der Datenlage entspricht der des pU.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zu den verschiedenen Fragestellungen der Nutzenbewertung zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Sarilumab – Übersicht zur Datenverfügbarkeit für die Nutzenbewertung von Sarilumab

Fragestellung	Population	Vorgelegte Daten
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^a vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^b , inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	–
2 ^c	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: – Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit: RCT (Teilpopulation der Studie MONARCH)
3 ^e	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	–

a: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
 b: im Bericht als cDMARD bezeichnet
 c: entspricht Fragestellung 2 und 3 des pU
 d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.
 e: entspricht Fragestellung 4 des pU
 bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; cDMARD: klassisches DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie zur Fragestellung 2.

2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 klassischen DMARD

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU legt für Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen DMARD (cDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab bei Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen DMARD (cDMARD) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.5 Fragestellung 2: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

2.5.1 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONARCH	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis ^b die entweder <ul style="list-style-type: none"> ▪ intolerant gegenüber MTX oder ungeeignet für eine Weiterbehandlung mit MTX sind, <i>oder</i> ▪ die nach mindestens 12 Wochen Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen haben 	Gesamtpopulation ^c Sarilumab (N = 184) Adalimumab (N = 185) davon relevante Teilpopulation ^d : Sarilumab (n = 87) Adalimumab (n = 82)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen nicht randomisierte Extensionsphase ^e : max. 276 Wochen Nachbeobachtung: 6 Wochen (bei Therapieabbruch in randomisierter Behandlungsphase)	86 Zentren in 14 Ländern aufgeteilt in 3 Regionen: Region 1 (westliche Länder): Deutschland, Israel, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA Region 2 (Südamerika): Chile, Peru Region 3 (andere): Polen, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine 02/2015–01/2016 (Extensionsphase endet ca. 2020)	primär: Änderung des DAS28-ESR nach 24 Wochen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Patientinnen und Patienten sollten eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (DAS28-4 ESR > 5,1).</p> <p>c: Diese Population ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Sie enthält neben der für die Nutzenbewertung relevanten Patientengruppe die Patientengruppe mit unzureichendem Ansprechen auf MTX, für die eine Sarilumab-Monotherapie gemäß Zulassung nicht in Frage kommt, sondern die mit einer Sarilumab-MTX-Kombinationstherapie behandelt werden müssten.</p> <p>d: Patientengruppe mit MTX-Unverträglichkeit, darin enthalten sind: Patienten mit Vortherapie mit einem cDMARD (Sarilumab [N = 35]; Adalimumab [N = 35]) und Patienten mit Vortherapie mit ≥ 2 cDMARDs (Sarilumab [N = 52]; Adalimumab [N = 47])</p> <p>e: Alle Patienten, die von der doppelblinden in die offene nicht randomisierte Extensionsphase übergangen, erhielten subkutan Sarilumab 200 mg alle 2 Wochen.</p> <p>cDMARD: klassisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS28-4 ESR: Disease-Activity-Score-28-4; Erythrozytensedimentationsrate; MTX: Methotrexat; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie	Sarilumab	Adalimumab	Vor- und Begleitmedikation
MONARCH	Sarilumab subkutan 200 mg alle 2 Wochen für 24 Wochen und Adalimumab-Placebo Dosisreduktion nicht erlaubt	Adalimumab subkutan 40 mg alle 2 Wochen für 24 Wochen und Sarilumab-Placebo Dosiserhöhung (auf wöchentliche Gabe) ab Woche 16 möglich	<p>verbotene Vortherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit einem Biologikum (bDMARD) gegen RA ▪ Behandlung mit einem Jak-Inhibitor (tsDMARD, z. B. Tofacitinib) <p>erlaubte Vortherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit einem nicht biologischen DMARD <p>verbotene Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bDMARDS ▪ cDMARDS ▪ Kortikosteroidinjektionen <p>erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Kortikosteroide^a ▪ antientzündliche Medikamente und COX-2-Inhibitoren ▪ lipidsenkende Medikamente
<p>a: ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent; erlaubt in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor Randomisierung COX-2: Cyclooxygenase-2; bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; cDMARD: klassisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; JaK: Januskinase; RA: rheumatoide Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisch hergestelltes DMARD; vs.: versus</p>			

Die Studie MONARCH ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Studie der Phase III zum Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab (in der Monotherapie). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen sollten.

Die Patientinnen und Patienten sollten zuvor noch keine Therapie mit biotechnologisch hergestellten DMARDs (bDMARDs) oder einem zielgerichteten synthetisch hergestellten DMARD (tsDMARD) erhalten haben. Demgegenüber waren Vortherapien mit einem oder mehreren klassischen DMARDs (cDMARDS), wie beispielsweise MTX, erlaubt. Die Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Sarilumab oder Adalimumab im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Region.

Die Behandlung mit Sarilumab und Adalimumab erfolgte zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion und zusätzliche Placebo-Injektion. Die geplante doppelblinde randomisierte Behandlungsphase betrug 24 Wochen, in der folgenden offenen Behandlungsphase konnten auch die Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm eine Behandlung mit Sarilumab erhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie MONARCH war die Änderung des DAS28-4 ESR nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Relevante Teilpopulation für die Fragestellung 2

In der Studie MONARCH wurde sowohl Sarilumab als auch Adalimumab als Monotherapie eingesetzt. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden vor Studienbeginn bereits mit mindestens 1 cDMARD vorbehandelt. In die Studie MONARCH wurden unter anderem Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingeschlossen, welche nach dieser Vorbehandlung gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes entweder intolerant gegenüber MTX oder nicht geeignet für eine Weiterbehandlung mit MTX waren. Diese Patientengruppe ist die relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenwertung, da sie der Zulassung von Sarilumab als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit) entspricht. Diese Teilpopulation umfasst 87 Patienten im Interventionsarm und 82 Patienten im Vergleichsarm.

Außerdem schloss die Studie MONARCH auch Patientinnen und Patienten ein, die auf eine vorrangegangene Behandlung mit MTX unzureichend angesprochen haben, bei denen aber keine MTX-Unverträglichkeit vorlag (97 Patienten im Interventionsarm und 103 Patienten im Vergleichsarm). Diese Patientengruppe sollte jedoch gemäß Zulassung nicht mit einer Sarilumab Monotherapie, sondern mit einer Kombination aus Sarilumab und MTX behandelt werden und ist folglich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Studie MONARCH liefert damit nur für einen Teil der Fragestellung 2 Daten, nämlich für Patientinnen und Patienten, die zulassungskonform mit einer Sarilumab-Monotherapie behandelt werden. Daten für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2, die mit einer Kombinationstherapie mit MTX behandelt werden müssten, liegen nicht vor.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie Charakteristika Kategorie	Sarilumab	Adalimumab
MONARCH	N ^a = 87	N ^a = 82
Alter [Jahre], MW (SD)	53 (13)	54 (12)
Geschlecht [w / m], %	87 / 13	87 / 13
Region, n (%)		
Region 1 (Westliche Länder)	40 (46,0)	31 (37,8)
Region 2 (Südamerika)	17 (19,5)	24 (29,3)
Region 3 (andere)	30 (34,5)	27 (32,9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	9,35 (9,19)	7,63 (8,60)
Funktionsstatus [HAQ-DI], MW (SD)	1,70 (0,58)	1,71 (0,72)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^b , MW (SD)	27,72 (12,58)	27,78 (13,69)
Anzahl geschwollener Gelenke ^c , MW (SD)	19,07 (10,80)	19,30 (11,00)
Rheumafaktor-Status, n (%)		
positiv	58 (69,0)	49 (62,0)
negativ	26 (31,0)	30 (38,0)
ACPA-Status, n (%)		
positiv	66 (78,6)	60 (75,9)
negativ	18 (21,4)	19 (24,1)
DAS28-4 ESR, MW (SD)	6,89 (0,64)	6,85 (0,82)
Anzahl vorheriger cDMARDS, n (%)		
1	35 (40,2)	35 (42,7)
2	24 (27,6)	25 (30,5)
≥3	28 (32,2)	22 (26,8)
Dauer der vorherigen MTX-Therapie Monate; MW [Min; Max]	45,44 [0,2; 279,6]	50,41 [0,2; 359,2]
Therapieabbruch, n (%)	12 (13,8 %)	13 (15,9 %)
Studienabbruch ^d , n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: basierend auf 68 Gelenken c: basierend auf 66 Gelenken d: angegeben ist nur die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nicht bis Woche 24 nachbeobachtet wurden: Sarilumab-Arm: n = 6 (6,9 %) und Adalimumab-Arm n = 7 (8,5 %)</p> <p>ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptide; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS28: Disease Activity Score 28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; k. A.: keine Angabe; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie MONARCH insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 54 Jahre alt und mehrheitlich weiblich.

Ein überwiegender Anteil der Patientinnen und Patienten war seropositiv (positiver Rheumafaktor-Serostatus und / oder positiver Antikörper-gegen-citrullinierte-Peptide [ACPA]-Serostatus). Gemäß den Einschlusskriterien der Studie MONARCH wiesen alle Patientinnen und Patienten eine hohe Krankheitsaktivität auf (Disease-Activity-Score-28-4-Erythrozytensedimentationsrate [DAS28-4 ESR] > 5,1), diese Bestimmung erfolgte zwischen Screening und Randomisierung. Zu Randomisierung betrug der DAS28-4 ESR im Mittelwert in beiden Behandlungsgruppen ca. 6,9.

Die Verteilung der Krankheitsmerkmale zeigt, dass es sich in beiden Studienarmen um Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren handelt.

Etwa 41 % der Patientinnen und Patientinnen wurden vor Studienbeginn mit nur 1 cDMARD behandelt, wobei es sich entsprechend der Einschlusskriterien um MTX handelte. Die restlichen 59 % der Patientinnen und Patientinnen hatten vor Beginn der Studie neben MTX bereits andere cDMARDs erhalten.

Es liegen keine Angaben zu Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MONARCH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MONARCH als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2)

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission
 - niedrige Krankheitsaktivität
 - Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
 - Anzahl geschwollener Gelenke
 - Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)
 - globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten, gemessen anhand einer VAS
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) VAS
 - Morgensteifigkeit, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS)
 - Fatigue, gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
 - körperlicher Funktionsstatus, gemessen anhand des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den körperlichen und psychischen Summenscore des Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2) akut
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - Infektionen
 - schwerwiegende Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte Daten für die relevante Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Remission (SDAI ≤ 3,3; CDAI ≤ 2,8; boolesche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-ESR < 3,2; SDAI ≤ 11; CDAI ≤ 10)	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^a	Anzahl geschwollener Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Morgensteifigkeit (VAS)	Fatigue (FACIT-F)	Körperlicher Funktionsstatus ^b (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^d
MONARCH	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
<p>a: basierend auf 28 Gelenken b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens c: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ d: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EQ 5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; j: ja; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie	Studienbene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	Remission (SDAI ≤ 3,3; CDAI ≤ 2,8; boolsche Definition)	Niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-ESR < 3,2; SDAI ≤ 11; CDAI ≤ 10)	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^a	Anzahl geschwollener Gelenke ^a	Schmerz (VAS)	Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Morgensteifigkeit (VAS)	Fatigue (FACIT-F)	Körperlicher Funktionsstatus ^b (HAQ-DI)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2akut)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^d
MONARCH	N	N	H ^e	H ^e	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^e	H ^e	H ^f	N	N	N	N

a: basierend auf 28 Gelenken
b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
c: UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
d: SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
e: Anteil ersetzter Werte in Responderanalyse unbekannt, siehe Abschnitt 2.8.2.4.2
f: Anzahl der in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten ist unklar, siehe Abschnitt 2.8.2.4.2

CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index;; N: niedrig;; PtGA: Globale Einschätzung des Patienten; RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease-Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität als hoch eingestuft. Dies ist darin begründet, dass für die Responderanalysen Angaben fehlen, für wie viele Patientinnen und Patienten Werte ersetzt wurden. Aufgrund der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die ihre Therapie abgebrochen haben, ist das bei mindestens 15 % der Teilnehmenden der Fall. Dieses Problem betrifft gleichermaßen die Auswertungen stetiger Daten dieser Endpunktkategorien. Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Diese Einschätzungen des Verzerrungspotenzials auf Endpunkteben weichen von denen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für alle herangezogenen Endpunkte als niedrig einstuft.

Eine ausführliche Beschreibung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich im Abschnitt 2.8.2.4.2.

2.5.2.3 Ergebnisse (Fragestellung 2)

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Sarilumab mit Adalimumab bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit und aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Im Anhang A werden in Tabelle 23 und Tabelle 24 Ergebnisse zu häufigen UE dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Sarilumab		Adalimumab		Sarilumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MONARCH (Woche 24)					
Mortalität					
Gesamt mortalität (Woche 24)	87	1 (1,1)	82	0	2,83 [0,12; 68,49]; 0,515 ^c
Morbidität					
Remission ^d					
CDAI ≤ 2,8	87	8 (9,2)	82	2 (2,4)	3,37 [0,73; 15,45]; 0,118
SDAI ≤ 3,3	87	9 (10,3)	82	2 (2,4)	3,75 [0,83; 16,88]; 0,084
boolesche Definition ^e	87	5 (5,7)	82	2 (2,4)	2,20 [0,43; 11,16]; 0,342
niedrige Krankheitsaktivität ^f					
DAS28-ESR < 3,2	87	39 (44,8)	82	8 (9,8)	4,22 [2,10; 8,46]; < 0,001
SDAI ≤ 11	87	40 (46,0)	82	16 (19,5)	2,29 [1,40; 3,74]; 0,001
CDAI ≤ 10	87	39 (44,8)	82	15 (18,3)	2,39 [1,44; 3,97]; < 0,001
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^g	87	58 (66,7)	82	40 (48,8)	1,37 [1,05; 1,78]; 0,021
Fatigue (FACIT- Fatigue) ^h	87	58 (66,7)	82	43 (52,4)	1,27 [0,99; 1,64]; 0,063
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	87	58 (66,7)	82	56 (68,3)	–
SUE	87	4 (4,6)	82	5 (6,1)	0,75 [0,21; 2,72]; 0,666
Abbruch wegen UE	87	7 (8,0)	82	3 (3,7)	2,20 [0,59; 8,26]; 0,242
Infektionen ⁱ	87	25 (28,7)	82	23 (28,0)	1,02 [0,63; 1,66]; 0,921
schwerwiegende Infektionen ^j	87	2 (2,3 %)	82	0 (0)	4,72 [0,23; 96,78]; 0,223 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>a: In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden fehlende Werte als Non-Response ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.</p> <p>b: falls nicht anders angegeben, RR, 95 %-KI und p-Wert aus generalisiertem linearem Modell</p> <p>c: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4]); aufgrund von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>d: Die Bewertung der Remission erfolgt primär auf Basis des CDAI $\leq 2,8$.</p> <p>e: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ≤ 1</p> <p>f: Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt primär auf Basis des DAS28-4 ESR $< 3,2$.</p> <p>g: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte</p> <p>h: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte</p> <p>i: UE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.1 aufgeführt sind</p> <p>j: SUE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.1 aufgeführt sind</p> <p>CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score 28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab			Adalimumab			Sarilumab vs. Adalimumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW ^b (SD)	LSMD [95 %-KI]; p-Wert
MONARCH (24 Wochen)							
Morbidity							
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^c	76	16,78 (5,54)	-11,93 (6,08)	70	16,09 (6,50)	-9,78 (7,11)	-1,45 [-3,13; 0,22]; 0,089
Anzahl geschwollener Gelenke ^c	76	13,36 (5,35)	-10,70 (4,95)	70	13,29 (5,53)	-9,06 (6,28)	-1,33 [-2,34; -0,33]; 0,010 ^d
Morgensteifigkeit (VAS) ^e	76	73,16 (19,48)	-40,08 (29,74)	70	67,43 (23,68)	-24,46 (27,37)	-10,97 [-18,84; -3,09]; 0,007 Hedges' g: -0,46 [-0,78; -0,13]
Schmerz (VAS) ^e	76	71,82 (19,85)	-38,75 (27,39)	69	71,16 (20,86)	-27,30 (24,06)	-11,44 [-18,46; -4,42]; 0,002 Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202]
globale Einschätzung der Krankheits- aktivität durch die Patienten (VAS) ^e	76	69,20 (17,75)	-37,38 (25,18)	70	68,86 (19,81)	-23,81 (25,51)	-12,68 [-19,49; -5,87]; < 0,001 Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	76	42,96 (21,54)	25,24 (26,39)	68	40,37 (20,91)	17,81 (26,20)	9,24 [2,68; 15,81]; 0,006 Hedges' g: 0,46 [0,13; 0,79]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2akut							
körperlicher Summenscore ^f	72	29,92 (5,61)	9,07 (7,44)	70	30,53 (6,09)	5,43 (6,68)	3,64 [1,40; 5,88]; 0,002 Hedges' g: 0,53 [0,204; 0,86]
psychischer Summenscore ^f	72	37,40 (11,97)	9,71 (11,40)	70	34,71 (11,95)	8,61 (12,64)	2,44 [-0,81; 5,68]; 0,140

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein Wert zu Studienbeginn und zu Woche 24 vorlag. Möglicherweise weicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, ab; siehe Abschnitt 2.8.2.4.2.</p> <p>b: LSMD, 95 %-KI, und p-Wert aus gemischtem Modell mit Messwiederholungen</p> <p>c: basierend auf 28 Gelenken</p> <p>d: Hedges' g: -0,43 [-0,76; -0,11]</p> <p>e: Niedrigere Werte (negative Veränderung) bedeuten eine Verbesserung.</p> <p>f: Höhere Werte (positive Veränderung) bedeuten eine Verbesserung.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mean Distance; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Für die Bewertung von Sarilumab liegt 1 relevante Studie vor. Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität und Nebenwirkungen kann daher aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Endpunkte der Kategorie Morbidity und Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials aller Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitte 2.5.2.2 und 2.8.2.4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der den Endpunkt Gesamtmortalität jedoch abweichend unter der Bezeichnung UE mit Todesfolge der Kategorie „Sicherheit / Verträglichkeit“ zuordnet.

Morbidity

Remission

Der Endpunkt Remission wird operationalisiert über das Erreichen der 3 Remissionskriterien Clinical Disease Activity Index (CDAI) $\leq 2,8$, Simplified Disease Activity Index (SDAI) $\leq 3,3$ oder der booleschen Definition nach American College of Rheumatology (ACR)/EULAR. Die Bewertung der Remission erfolgt dabei primär auf Basis des CDAI $\leq 2,8$.

Für alle 3 Remissionskriterien zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zusätzlich zu den 3 oben beschriebenen Kriterien das Remissionskriterium DAS28-4 ESR < 2,6 in seine Bewertung einbezieht und hierfür auf Basis eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab ableitet.

Niedrige Krankheitsaktivität

Der Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität wird operationalisiert über das Erreichen der 3 Kriterien DAS28-4 ESR < 3,2, SDAI ≤ 11 oder CDAI ≤ 10. Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt dabei primär auf Basis des DAS28-4 ESR < 3,2.

Für alle 3 Kriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sarilumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, jedoch leitet der pU aufgrund des aus seiner Sicht niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt druckschmerzhafte Gelenke ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Der Unterschied liegt im Mittel bei etwa 1 Gelenk. Dieser Gruppenunterschied ist nicht relevant. Dies wird durch eine Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g gestützt (das 95 %-KI liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt geschwollene Gelenke ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Schmerz (VAS)

Für den Endpunkt Schmerz (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt Schmerz (VAS) als Operationalisierung eine Responderanalyse mit dem Responsekriterium einer Verbesserung um $\geq 20,4$ betrachtet und hierfür keinen Zusatznutzen ableitet.

Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)

Für den Endpunkt globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) als Operationalisierung eine Responderanalyse mit dem Responsekriterium einer Verbesserung um $\geq 18,4$ betrachtet und hierfür keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morgensteifigkeit (VAS)

Für den Endpunkt Morgensteifigkeit (VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (Verbesserung des FACIT-Fatigue ≥ 4) zeigt sich für die Anzahl der Responder kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich für die Anzahl der Responder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sarilumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch ergänzend noch ein weiteres Responsekriterium (Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,375$ Punkte) für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Zudem leitet der pU aufgrund des aus seiner Sicht niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF36v2akut – körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36v2akut zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sarilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab.

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt als Operationalisierung 3 verschiedene Responsekriterien betrachtet (Verbesserung um $\geq 2,5$, 5,1 und 7,2) betrachtet und hierfür jeweils keinen Zusatznutzen ableitet. Er zieht jedoch für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben dem SF36v2akut zusätzlich eine Responderanalyse des Rheumatoid Arthritis Impact of Disease-Score (RAID)-Instrumentes heran und leitet basierend darauf einen Zusatznutzen für Sarilumab ab.

SF36v2akut – psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36v2akut zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den psychischen Summenscore des SF-36v2 keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen und schwerwiegende Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Sarilumab im Vergleich mit Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3):

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Region (Region 1 [westliche Länder] / Region 2 [Südamerika] / Region 3 [andere])
- Anzahl der vorangegangenen cDMARDs (1 / ≥ 2)

Der pU legt (außer für das Merkmal „Anzahl der vorangegangenen cDMARDs“) für keinen der Endpunkte Subgruppenanalysen für die Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn vor.

Für die verbleibenden Endpunkte werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die verbleibenden Endpunkte gab es für keinen der Endpunkte eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 2 auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2)

In Fragestellung 2 handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist. Sarilumab kann entweder in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie (bei MTX-Unverträglichkeit oder wenn MTX ungeeignet ist) eingesetzt werden.

Für die Bewertung liegen nur Daten zur Sarilumab-Monotherapie bei Patientinnen und Patienten vor, die eine MTX-Unverträglichkeit aufweisen.

Für diese Patientengruppe ergibt die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage für Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab folgende Bewertungen:

- jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Morbiditäts-Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS),
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den körperlichen Summenscore des SF-36v2akut.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS)

Die Endpunkte niedrige Krankheitsaktivität und körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) werden der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da für diese Einordnung bereits jeweils unterstützende Daten vorliegen [6,7]. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch die Zuordnung damit begründet, dass es sich bei den Patientinnen und Patienten der Studie MONARCH um eine Patientengruppe mit einer schweren rheumatoiden Arthritis handelt und allein aus diesem Grund alle eingeschlossenen Morbiditätsendpunkte als schwerwiegende Symptome der Erkrankung eingeschätzt wurden.

Die Endpunkte Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten (VAS) werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU liefert keine Daten, denen zufolge die in der relevanten Teilpopulation der Studie MONARCH erreichten Werte für Schmerz (VAS) und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten (VAS) eine Einstufung dieser Endpunkte in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab (siehe oben).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab vs. Adalimumab Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,1 % vs. 0 % RR: 2,83 [0,12; 68,49]; p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Remission ^c		
CDAI ≤ 2,8	9,2 % vs. 2,4 % RR: 3,37 [0,73; 15,45]; p = 0,118	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SDAI ≤ 3,3	10,3 % vs. 2,4 % RR: 3,75 [0,83; 16,88]; p = 0,084	
boolesche Definition	5,7 % vs. 2,4 % RR: 2,20 [0,43; 11,16]; p = 0,342	
niedrige Krankheitsaktivität ^d		
DAS28-ESR < 3,2	44,8 % vs. 9,8 % RR: 4,22 [2,10; 8,46]; p < 0,001 RR: 0,24 [0,12; 0,48] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
SDAI ≤ 11	46,0 % vs. 19,5 % RR: 2,29 [1,40; 3,74]; p = 0,001 RR: 0,44 [0,27; 0,71] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
CDAI ≤ 10	44,8 % vs. 18,3 % RR: 2,39 [1,44; 3,97]; p < 0,001 RR: 0,42 [0,25; 0,69] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^f	-11,93 vs. -9,78 LSMD: -1,45 [-3,13; 0,22]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl geschwollener Gelenke ^f	-10,70 vs. -9,06 LSMD: -1,33 [-2,34; -0,33]; p = 0,010 ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morgensteifigkeit (VAS) ^h	-40,08 vs. -24,46 LSMD: -10,97 [-18,84; -3,09]; p = 0,007 Hedges' g: -0,46 [-0,78; -0,13] ⁱ	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (VAS) ^h	-38,75 vs. -27,30 LSMD: -11,44 [-18,46; -4,42]; p = 0,002 Hedges' g: -0,52 [-0,85; -0,202] ⁱ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sarilumab vs. Adalimumab Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. Veränderung Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) ^h	-37,38 vs. -23,81 LSMD: -12,68 [-19,49; -5,87]; p < 0,001 Hedges' g: -0,60 [-0,92; -0,28] ⁱ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^j	25,24 vs. 17,81 LSMD: 9,24 [2,68; 15,81]; p = 0,006 Hedges' g: 0,46 [0,13; 0,79] ⁱ	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue) ^k	66,7 % vs. 52,4 % RR: 1,27 [0,99; 1,64]; p = 0,063	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^l	66,7 % vs. 48,8 % RR: 1,37 [1,05; 1,78]; p = 0,021 RR: 0,73 [0,56; 0,95] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2akut, körperlicher Summenscore ^l	9,07 vs. 5,43 LSMD: 3,64 [1,40; 5,88]; p = 0,002 Hedges' g: 0,53 [0,204; 0,86] ⁱ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
SF-36v2akut, psychischer Summenscore ^l	9,71 vs. 8,61 LSMD: 2,44 [-0,81; 5,68]; p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	4,6 % vs. 6,1 % RR: 0,75 [0,21; 2,72]; p = 0,666	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	8,0 % vs. 3,7 % RR: 2,20 [0,59; 8,26]; p = 0,242	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	28,7 % vs. 28,0 % RR: 1,02 [0,63; 1,66]; p = 0,921	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Infektionen	2,3 % vs. 0 % RR: 4,72 [0,23; 96,78]; p = 0,223	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Die Bewertung der Remission erfolgt primär auf Basis des CDAI ≤ 2,8.</p> <p>d: Die Bewertung der niedrigen Krankheitsaktivität erfolgt primär auf Basis des DAS28-4 ESR < 3,2</p> <p>e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f: basierend auf 28 Gelenken</p> <p>g: Der Unterschied liegt im Mittel bei etwa 1 Gelenk. Dieser Gruppenunterschied ist nicht relevant.</p>		

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2) (Fortsetzung)

<p>h: Niedrigere Werte (negative Veränderung) bedeuten eine Verbesserung. i: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. j: Höhere Werte (positive Veränderung) bedeuten eine Verbesserung. k: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte l: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ Punkte CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score 28; ESR: Erythrozytensedimentationsrate; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; KI: Konfidenzintervall, Kl.: obere Grenze Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mean Distance; RR: relatives Risiko; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Fragestellung 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedrige Krankheitsaktivität: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz (VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SF-36v2akut, körperlicher Summenscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	<p>–</p>
<p>Für Fragestellung 2 liegen nur Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit vor; für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor.</p>	
<p>HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Gesamtschau ergeben sich für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist und die außerdem eine MTX-Unverträglichkeit haben (Teilpopulation der Fragestellung 2) nur positive Effekte, die den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen sind.

Zusammenfassend gibt es für die Teilpopulation der bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt ist und die außerdem eine MTX-Unverträglichkeit haben, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber Adalimumab.

Der Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich besteht zudem nur für Patientinnen und Patienten, für die das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das Therapieziel darstellt, da sie eine Remission nicht mehr erreichen können. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Erreichen einer Remission das Therapieziel, um weitere Gelenkschädigungen zu vermeiden. Damit ist der erhebliche Zusatznutzen auf Endpunktebene für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität für diese Patientinnen und Patienten nur von nachgeordneter Relevanz. Auch für diese Patientinnen und Patienten, für die eine Remission noch ein Therapieziel ist, liegt ein Zusatznutzen vor, der auf den weiteren positiven Effekten basiert. Das Ausmaß ist hier als mindestens gering einzuschätzen. Es bleibt jedoch unklar, für welche Anteile der relevanten Studienpopulation eine Remission noch ein relevantes Therapieziel ist und wie sich die Ergebnisse für den Endpunkt Remission für diese Patientengruppe darstellen. Der Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten wird deshalb als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten (Teilpopulation der Fragestellung 2) liegen keine Daten vor, für diese Patientengruppe ist der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist ^b	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst</p> <p>bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten sieht der pU den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt an.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

MONARCH

Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 840-847.

Sanofi. Efficacy and safety of sarilumab and adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (SARIL-RA-MONARCH): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.09.2017 [Zugriff: 20.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332590>.

Sanofi. Efficacy and safety of sarilumab and adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (SARIL-RA-MONARCH): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.09.2017 [Zugriff: 19.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02332590>.

Sanofi. A randomized, double-blind, parallel-group study assessing the efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis; study EFC14092; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Sanofi Aventis Recherche & Development. A randomized, double-blind, parallel-group study assessing the efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 30.08.2017]. URL: <http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=081-14>.

Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, parallel-group study assessing the efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 30.08.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002541-22.

2.6 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARDs

2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Vorbehandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.6.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 3 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sarilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

c: im Bericht als cDMARD bezeichnet

d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprachen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes DMARD; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Fragestellung 1 und 3

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1) und für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3), liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch anmerkt, dass er Fragestellung 1 als nicht relevant für die Nutzenbewertung von Sarilumab erachtet.

Fragestellung 2

Die bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, werden für die Ableitung des Zusatznutzens unterteilt in solche, für die eine Kombinationsbehandlung mit MTX infrage kommt und solche, die wegen einer MTX-Unverträglichkeit mit einer Sarilumab Monotherapie behandelt werden müssen.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Sarilumab in Kombination mit MTX geeignet ist, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit liegt für diejenigen, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sarilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist, gibt

es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Sarilumab bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angepasst. Die vom G-BA vorgenommene Änderung führt dazu, dass nun alle Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, in einer Gruppe gemeinsam betrachtet werden (Fragestellung 2) [3].

Einen Überblick über die nach der Einreichung des Dossiers geänderten Patientengruppen und die zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA und deren Zuordnung zu den entsprechenden Fragestellungen liefert Tabelle 19.

Tabelle 19: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sarilumab bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

c: im Bericht als cDMARD bezeichnet

d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; im Bericht als cDMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU benennt in Modul 3 A für jede der vom G-BA unterschiedenen Patientengruppen die jeweils zugehörige vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Der pU hat dabei basierend auf der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gruppe der Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, in 2 Gruppen unterteilt (Fragestellungen 2 und 3 des Dossiers), die jedoch bereits in der ursprünglichen Formulierung

die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie hatten. Damit ist die neue Festlegung ohne weitere inhaltliche Konsequenzen für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für jede Fragestellung ergibt sich aus der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für den pU, dass er aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann. Für die Fragestellung 2 (entspricht Fragestellungen 2 und 3 des pU) wählt der pU Adalimumab aus den verschiedenen Optionen aus. Für Fragestellung 1 und 3 (entspricht Fragestellung 1 und 4 des pU) trifft der pU keine Auswahl, mit der Begründung, dass keine direkt vergleichende Evidenz zu Verfügung stehe. Entsprechend hat der pU für diese beiden Fragestellungen keine geeigneten Studien identifiziert.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass für Fragestellung 3 (Fragestellung 4 des pU) Ergebnisse aus einer RCT zum Vergleich von Sarilumab gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tocilizumab) jeweils zusätzlich zu einem oder mehreren klassischen DMARDs vorliegen. Diese Studie (ASCERTAIN, N = 202) schließt der pU aus, da die Dosierung des Komparators Tocilizumab nicht der zugelassenen Dosierung in Deutschland entspricht (4 mg/kg statt 8 mg/kg gemäß Fachinformation, lediglich optionale Erhöhung auf die in Deutschland zugelassene Dosis). Dieses Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Für die Veränderung der Krankheitsaktivität zeigen sich in dieser Studie keine Vorteile von Sarilumab gegenüber Tocilizumab.

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU unterscheidet in seinem Dossier die Teilanwendungsgebiete 1 bis 4, die der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vom G-BA vorgenommenen Einteilung in 4 Patientengruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Der Zusatznutzen soll jeweils vergleichend zu einer vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet werden.

Die Bewertung soll laut pU für patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie „Sicherheit“ auf Basis von RCTs erfolgen. Der pU gibt an nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen in die Bewertung einzuschließen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU zur Identifikation relevanter Studien wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Population und Vergleichstherapie

Der pU unterteilt die Population in 4 Teilpopulationen gemäß der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Teilanwendungsgebiet 1 des pU: Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen.
- Teilanwendungsgebiet 2 des pU: Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen.
- Teilanwendungsgebiet 3 des pU: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen.
- Teilanwendungsgebiet 4 des pU: Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen

Der pU merkt an, dass er Fragestellung 1 als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet, da diese Patientengruppe zwar von der Zulassung von Sarilumab umfasst ist, im klinischen Alltag im Regelfall jedoch noch nicht mit einem Biologikum behandelt werden würde. Er verweist dafür auf die European League Against Rheumatism (EULAR)-Leitlinie [8], die für die Patientengruppe der Fragestellung 1 zunächst eine Therapie mit einem weiteren cDMARD vorsieht.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz von Fragestellung 1 wird nicht gefolgt. Fragestellung 1 ist von der Zulassung von Sarilumab umfasst und stellt damit eine relevante Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung dar.

Die Teilanwendungsgebiete 2 und 3 des pU (mit der gleichen zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie) entsprechen hierbei Fragestellung 2 der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.2). Die Abweichung des pU von der aktuellen Festlegung des G-BA ist jedoch ohne weitere Konsequenz, da der pU auch Auswertungen vorlegt, in denen die Population der Fragestellung 2 des G-BA (neue Festlegung) abgebildet ist. Der pU selbst sieht diese zusammengefasste Population als die relevante Studienpopulation.

Studientyp

Bei den Einschlusskriterien führt der pU aus, dass ausschließlich doppelblinde Studien in die Bewertung eingeschlossen werden. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung auch einfach verblindete oder nicht verblindete RCTs für die Fragestellung als relevant angesehen. Das Vorgehen des pU ist jedoch ohne weitere Konsequenz, da es nicht zu einer Einschränkung des Studienpools führt.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU verweist in diesem Abschnitt auf die in der Dossievorlage beschriebene Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, Informationen zu den eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm zu beschreiben. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie MONARCH anhand folgender Patientencharakteristika zu beschreiben: Alter, Geschlecht, Rasse, BMI, Region, Krankheitsdauer (Zeit seit Diagnose), Funktionelle Klasse der rheumatoiden Arthritis gemäß ACR-Kriterien, Anteil der Patienten mit Rheumafaktoren, Anteil der Patienten mit Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA), Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke, Anzahl der geschwollenen Gelenke, Funktionsstatus (HAQ-DI), C-reaktives Protein (CRP), Erythrozytensedimentationsrate (ESR), DAS28-4 ESR, CDAI. Diese Charakteristika sind zur Beschreibung der Population weitgehend adäquat. Einige der oben aufgeführten Patientencharakteristika werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Die Darstellung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung um die Patientencharakteristika Anzahl vorheriger cDMARDS, Dauer der vorherigen MTX-Therapie und Angaben zu den Therapieabbrüchen ergänzt. Angaben zu Studienabbrüchern sind nicht vorhanden.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.8.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Abschnitt 4.3.1.3 führt der pU die verwendeten Effektschätzer auf; in den Ergebnistabellen wird das jeweils für die Auswertung verwendete Modell beschrieben.

In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm der Anteil aufgetretener Ereignisse 1 % und weniger betrug, berichtet der pU das Peto Odds Ratio (Peto-OR). Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [9] wurde das Peto-OR in der vorliegenden Nutzenbewertung bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) nur dann als Schätzer für das relative Risiko verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag. Lag diese Situation nicht vor, wurden das relative Risiko (RR) und das zugehörige Konfidenzintervall in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen bestimmt.

Bei Endpunkten, die über die Veränderung seit Studienbeginn ausgewertet wurden, hat der pU im Falle einer statistisch signifikanten Least-Squares-Mittelwertdifferenz (LSMD) die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) zur Bewertung der Relevanz herangezogen. Für eine Einordnung der Effektstärke stellt er darüber hinaus Schwellenwerte für die KI-Grenzen der standardisierten Mittelwertdifferenz vor. In Übereinstimmung mit dem pU wird, wenn das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$ liegt, dies als relevanter Effekt interpretiert. Ist dies der Fall, wird abweichend vom pU keine weitere Einordnung vorgenommen, sondern das Ausmaß als nicht quantifizierbar angesehen.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, welche a priori geplanten Sensitivitätsanalysen zur

Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich der Veränderung des primären Endpunkts DAS28-4 ESR seit Studienbeginn durchgeführt wurden. Diese Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Veränderung des DAS28-4 ESR kein patientenrelevanter Endpunkt ist (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Über die a priori geplanten Sensitivitätsanalysen hinaus, legt der pU keine weiteren Sensitivitätsanalysen vor.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.11 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.8.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt die Studie MONARCH in seine Bewertung ein. Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studie für Fragestellung 2 wird gefolgt.

2.8.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.8.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie MONARCH sind weitgehend ausreichend. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur die Ergebnisse für Fragestellung 2 gemäß aktueller G-BA Festlegung dargestellt und nicht zusätzlich die Ergebnisse der beiden darin enthaltenen Teilpopulationen (Fragestellung 2 und 3 gemäß G-BA-Vorgabe zum Zeitpunkt der Dossiererstellung, siehe Abschnitt 2.2). Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die beiden Teilpopulationen zusammen als relevante Studienpopulation betrachtet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie MONARCH zwar weltweit durchgeführt wurde, wobei es sich jedoch bei etwa 90 % um weiße Studienteilnehmer handelte. Er argumentiert zudem, dass je nach ausgewerteter Teilpopulation mindestens ein Drittel bis die Hälfte der Studienteilnehmer aus westlichen Ländern stamme und die Subgruppenanalysen nach dem Faktor Region keine

Effektmodifikation zeige. Des Weiteren entspräche die Behandlung der Studienpopulation der für Deutschland relevanten EULAR-Leitlinie [8].

Diese Überlegungen ermöglichen keine Einschätzung, ob die Ergebnisse der Studie MONARCH auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.8.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie MONARCH auf Studienebene als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial bewertet der pU für alle in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte als niedrig. Dieser Einschätzung wird nicht in allen Fällen gefolgt.

In den Responderanalysen, die für Morbiditätsendpunkte (Remission, niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus, Fatigue) vorgelegt wurden, wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 als Non-Responder ersetzt. Für wie viele Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Auswertung Ersetzungen vorgenommen wurden, gibt der pU nicht an.

Laut Zusatzanalyse wurden Patientinnen und Patienten als Non-Responder angesehen, sobald sie die zugewiesene Studienmedikation abgesetzt haben. Dies entspricht auch dem präspezifizierten Vorgehen laut statistischem Analyseplan. In der für die Bewertung relevanten Teilpopulation brachen insgesamt 25 (14,8 %) der Patientinnen und Patienten (Sarilumab: 12 [13,8 %]; Adalimumab: 13 [15,9 %]) die Behandlung ab und müssen in den Auswertungen gemäß der Vorgaben für die Auswertung ersetzt worden sein. Darüber hinaus können weitere Ersetzungen aus anderen Gründen vorgenommen worden sein, beispielsweise aufgrund fehlender Werte. Die Anzahl der Therapieabbrechenden stellt daher nur die untere Grenze ersetzter Werte da. Diese Anzahl ersetzter Werte allein könnte schon dazu führen, dass die Auswertungen verzerrt sind.

Mittels der für die meisten Instrumente ebenfalls vorgenommenen Auswertungen über die Veränderung seit Studienbeginn wurde geprüft, ob die Anzahl der in den jeweiligen Responderanalysen durchgeführten Ersetzungen festgestellt werden kann. Laut Zusatzanalysen lag zum einen die Information vor, dass Werte ab dem Zeitpunkt eines frühzeitigen Behandlungsabbruchs für den jeweiligen Patienten als fehlend angesehen wurden. Außerdem wird laut pU die Anzahl von Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm genannt, für die

sowohl ein Wert zu Studienbeginn als auch zum Ende der randomisierten Behandlungsphase zu Woche 24 vorliegt. In die zugehörige Auswertung mittels Modell mit Messwiederholungen (MMRM) seien dagegen alle Patientinnen und Patienten eingegangen, für die ein Wert zu Studienbeginn und ein Wert danach vorlagen. Teilweise sind diese Angaben nicht mit den vorgelegten Zahlen ohne weitere Erklärungen übereinzubringen.

Beispielsweise liegen laut pU für das Instrument CDAI Werte zu Studienbeginn sowie zu Woche 24 für 76 der 87 Patientinnen und Patienten des Sarilumab-Arms und 70 der 82 Patientinnen und Patienten des Adalimumab-Arms vor. Das bedeutet, dass dies für 11 und 12 Patientinnen und Patienten nicht der Fall war. Andererseits wird berichtet, dass 12 und 13 Patientinnen und Patienten die Behandlung abgebrochen haben. Laut der oben beschriebenen Erläuterungen durch den pU dürften Werte dieser Patientinnen und Patienten ab Behandlungsabbruch jedoch als fehlend gelten; es ging also jeweils eine Person pro Behandlungsarm mehr als erwartet in die Auswertung ein. Auch wenn diese Abweichung nur geringfügig ist, stellt sich die Frage, ob hier tatsächlich von den gleichen Patientinnen und Patienten gesprochen wird. So gibt es laut Angaben in den Zusatzanalysen in beiden Studienarmen jeweils 6 Patientinnen und Patienten, für die trotz Therapieabbruch Daten zu Woche 24 erhoben wurden, diese aber aufgrund des Abbruchs in den Responderanalysen ebenfalls als fehlend und damit als Non-Responder gewertet werden müssten. Aus den Angaben des pU geht nicht eindeutig hervor, ob diese Patientinnen und Patienten bereits in den oben genannten 11 bzw. 12 Patientinnen und Patienten enthalten sind oder dazu gezählt werden müssten.

Daher bleibt auch unter Berücksichtigung aller vorliegenden Studienunterlagen letztlich unklar, wie viele Werte in den Responderanalysen ersetzt wurden. Die Unsicherheit betrifft ebenfalls die Endpunkte, die über die Veränderung seit Studienbeginn mittels MMRM ausgewertet wurden (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Morgensteifigkeit, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität). Grund hierfür sind die sich widersprechenden Angaben dazu, welche Patientinnen und Patienten in die Analyse eingegangen sind – alle mit einem Wert zu Studienbeginn und einem zweiten Wert oder alle mit einem Wert zu Studienbeginn und Woche 24.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Anzahl ersetzter Werte bzw. in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten und der Ausgangssituation, dass für mindestens 15 % der Patientinnen und Patienten Werte ersetzt wurden, da sie die Therapie vorzeitig abgebrochen haben wird das Verzerrungspotenzial für alle herangezogenen Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität als hoch bewertet.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE, Abbruch wegen UE sowie die spezifischen UE Infektionen und schwerwiegende Infektionen wird dem pU folgend das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Gesamtrate der UE erfolgt keine Kommentierung, da in der Operationalisierung der UE auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind, sodass die Gesamtrate UE lediglich ergänzend dargestellt wird.

2.8.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie MONARCH wurde dieser Endpunkt als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der UE ausgewertet. Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Gesamtmortalität ausschließlich der Endpunktkategorie Mortalität und nicht der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zugeordnet.

Morbidität

Krankheitsaktivität: Remission und niedrige Krankheitsaktivität

Der pU benennt verschiedene Instrumente zur Erhebung der Krankheitsaktivität. Eine Veränderung der Krankheitsaktivität ist jedoch nicht per se patientenrelevant. Patientenrelevant ist viel mehr das Erreichen des Therapieziels (Remission oder niedrige Krankheitsaktivität). Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die einzelnen Instrumente zur Erhebung der Krankheitsaktivität (Remission und niedrige Krankheitsaktivität) kommentiert.

- DAS28-4 ESR: teilweise eingeschlossen
 - Änderung des DAS28-4 ESR: nicht eingeschlossen
 - DAS28-4 ESR < 2,6: nicht eingeschlossen
 - DAS28-4 ESR < 3,2 (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): eingeschlossen

Der DAS28-4 ESR ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum ESR als Entzündungsparameter sowie zur von Patientinnen und Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität [10].

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz der Änderung des DAS28-4 ESR und zieht diese Operationalisierung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Veränderung des DAS28-4 ESR ist nicht per se patientenrelevant und wird daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der pU hat zudem – neben anderen Operationalisierungen – Remission anhand des DAS28-4 ($< 2,6$) erfasst. Nach aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe wird die Definition über einen DAS28-Score von $< 2,6$ als nicht ausreichend plausibel zur Erhebung der klinischen Remission angesehen. Diese erfasse unter anderem auch Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [11]. Dem Vorgehen des pU, DAS28-4 $< 2,6$ (basierend auf ESR) einzuschließen, wird nicht gefolgt. Stattdessen wird die Remission als patientenrelevanter Endpunkt basierend auf den aktuellen Empfehlungen der EULAR eingeschlossen (siehe weitere Kommentare zu Ergebnissen zu Remission gemäß CDAI, SDAI und boolesche Definition nach ACR/EULAR).

Der pU zieht das Responsekriterium DAS28-4 ESR $< 3,2$ für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Insbesondere für Patientinnen und Patienten, die keine Remission erreichen können, stellt das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität – operationalisiert über das Erreichen eines DAS28-4 $< 3,2$ – als Therapieziel einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- CDAI: teilweise eingeschlossen
 - Änderung des CDAI: nicht eingeschlossen
 - $\text{CDAI} \leq 2,8$ (als indexbasierte Definition der Remission gemäß ACR/EULAR): eingeschlossen
 - $\text{CDAI} \leq 10$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): eingeschlossen

Der CDAI ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken und zur von Patientinnen und Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Zusätzlich fließt in den CDAI die vom Untersucher auf einer VAS angegebene Krankheitsaktivität ein [12]. Die Berechnung der Remission auf Basis des CDAI ($\text{CDAI} \leq 2,8$) beinhaltet keine Erhebung des ESR- oder des CRP-Werts, sodass es zu einer fairen Beurteilung von solchen Wirkstoffen kommt, die verstärkt auf eine Senkung der Entzündungsparameter im Blut wirken.

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz der Änderung des CDAI und zieht diese Operationalisierung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Veränderung des CDAI ist nicht per se patientenrelevant und wird daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die vorliegende Operationalisierung des CDAI ($\leq 2,8$) entspricht den aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR zu Remissionskriterien und wird als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Bewertung eingeschlossen [11,13].

Der pU schließt zudem den Anteil an Patientinnen und Patienten mit $\text{CDAI} \leq 10$ als Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgt in der vorliegenden Bewertung primär durch den DAS28-4 ESR, als weitere Operationalisierung wird ergänzend der $\text{CDAI} \leq 10$ dargestellt (zur Patientenrelevanz des Endpunktes niedrige Krankheitsaktivität, siehe DAS28-4 ESR).

- SDAI: teilweise eingeschlossen
 - Änderung des SDAI: nicht eingeschlossen
 - $\text{SDAI} \leq 3,3$ (als indexbasierte Definition der Remission gemäß ACR/EULAR): eingeschlossen
 - $\text{SDAI} \leq 11$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): eingeschlossen

Der SDAI ist ein ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und unterscheidet sich vom CDAI nur dahin gehend, dass der CRP-Wert in der SDAI einfließt [6].

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz der Änderung des SDAI und zieht diese Operationalisierung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Veränderung des SDAI ist nicht per se patientenrelevant und wird daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die vorliegende Operationalisierung des SDAI ($\leq 3,3$) entspricht wie die des CDAI ($\text{CDAI} \leq 2,8$) den aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR zu Remissionskriterien und wird als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Bewertung eingeschlossen [11,13]. Die vorliegende Operationalisierung wird somit als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Die Beurteilung der Remission erfolgt primär auf Basis des CDAI.

Der pU schließt zudem den Anteil an Patientinnen und Patienten mit $\text{SDAI} \leq 11$ als Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgt in der vorliegenden Bewertung primär durch den DAS28-4 ESR, als weitere Operationalisierung wird ergänzend der $\text{CDAI} \leq 10$ dargestellt (zur Patientenrelevanz des Endpunktes niedrige Krankheitsaktivität, siehe DAS28-4 ESR).

- Boolesche Definition (nach ACR/EULAR, Remission): eingeschlossen

Der pU schließt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Remission auf Basis der booleschen Definition (Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1 , $\text{CRP} \leq 1$ mg, Beurteilung der Krankheitsaktivität (auf einer 10 cm VAS) durch den

Patienten ≤ 1) ein [13]. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Beurteilung der Remission erfolgt primär auf Basis des CDAI.

- Ansprechen gemäß EULAR-Kriterien (gutes oder moderates Ansprechen basierend auf DAS28-4 ESR): nicht eingeschlossen

Gutes und moderates Ansprechen nach EULAR basiert auf DAS28-4 ESR Werten. Gutes Ansprechen ist definiert als das Vorliegen sowohl eines Werts $\leq 3,2$ nach Studienbeginn als auch einer Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn um $> 1,2$. Ein moderates Ansprechen berücksichtigt in Abhängigkeit von den Verbesserungen auch höhere Krankheitsaktivitätswerte [14]. Dem Vorgehen des pU wird hinsichtlich der Veränderung des DAS28 nicht gefolgt. Gutes bzw. moderates und gutes Ansprechen nach EULAR (DAS28-basiert) wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da der relevante Wert (für gutes Ansprechen) $\leq 3,2$ nach Studienbeginn bereits durch den Einschluss des Endpunkts Anteil Patientinnen und Patienten mit DAS28-4 ESR $< 3,2$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität) in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird (siehe oben).

- Ansprechen gemäß ACR-Kriterien (ACR20/50/70): nicht eingeschlossen

Der pU schließt außerdem das Ansprechen basierend auf einer 50%igen, 20%igen bzw. 70%igen Verbesserung gemäß ACR ein. Die 7 Kriterien des ACR basieren auf der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt bzw. die Patientin oder den Patienten, die Beurteilung des Schmerzes und des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) durch die Patientin oder den Patienten und den CRP-Wert [15]. In der vorliegenden Bewertung wird neben der Remission eine niedrige Krankheitsaktivität als patientenrelevant betrachtet. Diese wird bereits über den CDAI ($\leq 2,8$), den DAS28-4 ESR ($< 3,2$) und den SDAI (≤ 11) in die Bewertung eingeschlossen.

Weitere Morbiditätsendpunkte

- druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke: eingeschlossen

In der Studie MONARCH wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf Schwellung untersucht.

Im Dossier wird die Änderung der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke bis Woche 24, basierend auf 28 Gelenken (28 Joint Count) und 68 bzw. 66 Gelenken (68 / 66 Joint Count) aufgeführt. Dabei wird eine Berücksichtigung von jeweils 28 Gelenken in der Auswertung als ausreichend angesehen.

- Schmerzen (Schmerzbeurteilung durch den Patienten) (VAS): eingeschlossen

In der Studie MONARCH wurde Schmerz mittels einer VAS (0 bis 100 mm) erhoben. Patientinnen und Patienten wurden gebeten, die empfundene Schmerzintensität zu beurteilen,

wobei ein Wert von 0 mm „kein Schmerz“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutet.

- mittlere Veränderung von Schmerz (VAS)
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von Schmerz (VAS) $\geq 20,4$ mm (nicht präspezifiziert)

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU Responderanalysen (Veränderung $\geq 20,4$ mm) heran, und verweist auf die Validität der post hoc festgelegten Minimal important Difference (MID) [16]. Die mittlere Veränderung stellt der pU zwar in den Ergebnissen dar, zieht diese Auswertung jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Bereits in der Dossierbewertung von Baricitinib bei rheumatoider Arthritis [17] zeigten die dort bewerteten Publikationen eine große Spanne in den berechneten MIDs zwischen 4 und 20 mm. Aufgrund der sehr unterschiedlichen ermittelten MIDs in den verschiedenen Publikationen, ließ sich in dieser Bewertung für die Schmerz VAS keine MID ableiten und auch unter Hinzunahme der vom pU vorgelegten Publikation ändert sich diese Situation nicht. Die vom pU in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Responderanalyse war zudem nicht a priori geplant. Der Endpunkt Schmerz wird deshalb mit der Operationalisierung „mittlere Veränderung von Schmerz“ (VAS) in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (VAS): nicht eingeschlossen

In der Studie MONARCH schätzte der behandelnde Arzt die Krankheitsaktivität des Patienten auf einer 100 mm VAS ein, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet. Der pU schätzt diesen Endpunkt als nicht patientenrelevant ein und stellt ihn nur aus Transparenzgründen dar, da er in die Berechnung des CDAI und SDAI eingeht. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS): eingeschlossen

In der Studie MONARCH schätzte die Patienten bzw. der Patient seine Krankheitsaktivität auf einer 100 mm VAS ein, wobei ein Wert von 0 mm „keine Krankheitsaktivität“ und ein Wert von 100 mm „höchstmögliche Krankheitsaktivität“ bedeutet.

- mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität (VAS)
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Krankheitsaktivität (VAS) $\geq 18,4$ mm (nicht präspezifiziert)

Der pU legt Responderanalysen mit einer Veränderung von $\geq 18,4$ mm gegenüber Studienbeginn vor, um eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitsaktivität nachzuweisen. Er verweist auf die Validität der post hoc festgelegten MID [16] und zieht diese Responderanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die mittlere Veränderung stellt er nur in den Ergebnissen dar.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Bereits in der frühen Nutzenbewertung von Baricitinib bei rheumatoider Arthritis [17] zeigten die dort bewerteten Publikationen eine große Spanne in den berechneten MIDs. Aufgrund der sehr unterschiedlichen ermittelten MIDs in den verschiedenen Publikationen ließ sich in dieser Bewertung für die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) keine MID ableiten und auch unter Hinzunahme der vom pU vorgelegten Publikation ändert sich diese Situation nicht. Die vom pU in der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene MID war zudem nicht a priori geplant. Der Endpunkt globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patienten (VAS) wird deshalb mit der Operationalisierung „mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität“ in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): eingeschlossen

Der Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst den körperlichen Funktionsstatus und die Behinderung durch rheumatoide Arthritis. Er besteht aus den 8 Funktionsbereiche des alltäglichen Lebens: Anziehen / Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und allgemeine tägliche Aktivitäten. Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = ohne Schwierigkeiten, 1 = mit einigen Schwierigkeiten, 2 = mit vielen Schwierigkeiten, 3 = unfähig zur Durchführung). Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Functional Disability Index berechnet, der die Werte 0 bis 3 annehmen kann [18].

Der pU zieht verschiedene Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Änderung des HAQ-DI
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,22$ Punkte (präspezifiziert)
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI $\geq 0,375$ Punkte (nicht präspezifiziert)

Der pU legt Quellen vor, aus denen die Validität der Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte für eine klinisch relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus hervorgeht [19,20] (siehe auch Dossierbewertungen zu Baricitinib und Tofacitinib) [17,21]. Da dieses Responsekriterium zudem in der Studie MONARCH präspezifiziert war, wird dieses Kriterium für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Laborparameter CRP und ESR: nicht eingeschlossen

Der pU schätzt diese Endpunkte als nicht patientenrelevant ein und stellt sie nur aus Transparenzgründen deskriptiv dar, da diese in die Berechnung des DAS28-4 ESR bzw. des SDAI eingehen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- Morgensteifigkeit (VAS): eingeschlossen

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von Patienten wahrgenommen wird. In der Studie MONARCH schätzten die Patientinnen und Patienten auf einer 100 mm-VAS ein, wie stark sie durch Morgensteifigkeit in der zurückliegenden Woche beeinträchtigt wurden, wobei 0 „kein Problem bzw. keine Einschränkung“ und 100 „großes Problem bzw. große Einschränkung bedeutet“. Die mittlere Veränderung der Morgensteifigkeit wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Fatigue (FACIT-Fatigue): eingeschlossen

Die FACIT-Fatigue-Skala wurde in der Studie MONARCH eingesetzt und ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue (Erschöpfung) bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde [22]. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel). Der pU legt Responderanalysen basierend auf einer MID von 4 Punkten vor. Diese Auswertung war nicht präspezifiziert, die MID wird jedoch basierend auf der Arbeit von Cella 2005 [22] als hinreichend valide angesehen. Dem Vorgehen des pU wird daher gefolgt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D erfolgte anhand einer VAS (0 bis 100 mm), auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [23]. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36v2akut: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary [MCS]) und einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary [PCS]) zusammengefasst, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen [24].

Der pU wertet sowohl die 8 Einzeldomänen als auch die beiden Summenscores getrennt aus. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden primär die Ergebnisse der beiden Summenscores berücksichtigt.

Der pU zieht verschiedene nicht präspezifizierte Operationalisierungen des Endpunkts für die Ableitung des Zusatznutzens heran:

- mittlere Veränderung des PCS und MCS des SF-36v2akut
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PCS des SF-36v2akut $\geq 2,5$ Punkte
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PCS des SF-36v2akut $\geq 5,1$ Punkte
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung des PCS des SF-36v2akut $\geq 7,2$ Punkte

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU für den psychischen Summenscore die mittlere Veränderung und ausschließlich für den körperlichen Summenscore alle 3 post hoc durchgeführten Responderanalysen heran, er verweist dabei auf die Validität aller 3 Kriterien [25]. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. So zeigt eine Arbeit von Kosinski 2000 [26], dass eine MID von 5 Punkten sowohl für den PCS als auch MCS herangezogen werden kann (siehe auch Dossierbewertung zu Baricitinib [17]). Der pU präsentiert die post hoc durchgeführte Responderanalysen jedoch ausschließlich für den PCS. Abweichend vom pU wird daher für beide Summenscores in der vorliegenden Bewertung die mittlere Veränderung zu Studienbeginn herangezogen.

- Rheumatoid Arthritis Impact of Disease-Score (RAID): nicht eingeschlossen

Der RAID-Score ist ein Fragebogen bestehenden aus 7 Fragen zur Messung der Beeinträchtigung durch die rheumatoide Arthritis [27,28]. Abweichend vom Vorgehen des pU wird der RAID-Score nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da er die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht adäquat abbildet.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Für UE und SUE wurden auf Basis dieser Methodik keine spezifischen UE ausgewählt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE konnten keine spezifischen UE ausgewählt werden, da der pU für diesen Endpunkt für die relevante Studienpopulation keine Auswertung auf SOC- / PT-Ebene vorlegt. Unter Berücksichtigung der in Modul 5 des Dossiers vorliegenden

Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONARCH finden sich jedoch keine Indizien dafür, dass für den Endpunkt Abbruch wegen UE auf SOC- /PT-Ebene relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bestehen. Im Anhang A werden in Tabelle 23 und Tabelle 24 die Ergebnisse zu häufigen UE (UE und SUE) dargestellt.

Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UE ausgewählt.

- Infektionen
- schwerwiegende Infektionen

Diese Endpunkte sind operationalisiert über den Anteil an Patienten mit mindestens einem UE (Infektionen) beziehungsweise SUE (schwerwiegende Infektionen) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) V18.1.

Zusätzlich zu den beiden auch in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen spezifischen UE präsentiert der pU Auswertungen zu weiteren spezifischen UE. Diese werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Teilweise handelt es sich hierbei um nicht patientenrelevante Laborparameter.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt für Endpunkte, die in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet werden, Subgruppenanalysen für folgende Merkmale vor:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Region (Region 1 [westliche Länder: Tschechien, Deutschland, Ungarn, Israel, Spanien, USA] / Region 2 [Südamerika: Chile, Peru] / Region 3 [andere: Südkorea, Polen, Südafrika, Rumänien, Russland, Ukraine])

Die Trennwerte der Subgruppenmerkmale waren im Studienbericht präspezifiziert. Zusätzlich zu diesen 3 Merkmalen wurde vom pU im Ergebnisteil des Dossiers folgendes Subgruppenmerkmal dargestellt:

- Anzahl der vorangegangenen cDMARDs (1 / ≥ 2)

In der Studie MONARCH waren für die Endpunkte, die in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet werden, keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Der pU hat diese für die Dossierbewertung post hoc erstellt. Die Auswahl der Subgruppenmerkmale und Trennwerte ist adäquat und die Analysen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der pU erachtet eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere als nicht sinnvoll, da alle Patienten der Studie MONARCH gemäß der

Einschlusskriterien bereits eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen. Diese Einschätzung wird mit Blick auf die Krankheitsaktivität geteilt.

Der pU präsentiert Analysen für die 3 Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter und Region ausschließlich für die dichotomen Auswertungen der Endpunkte, mit der Begründung, dass diese Endpunkte die Basis für die Bewertung des Zusatznutzens bilden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, Subgruppenanalysen sind für alle in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte (mit der entsprechenden Operationalisierung) notwendig. Erst dann kann die Effektmodifikation abschließend beurteilt werden. Für das Merkmal Anzahl der vorangegangenen cDMARDs liegen Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte vor, für dieses Merkmal kann eine Effektmodifikation ausgeschlossen werden.

Für 2 andere, in der vorliegenden Bewertung jedoch als nicht patientenrelevant eingeschätzte Endpunkte (Änderung des DAS28-4 ESR: und Remission anhand des DAS28-4 ESR) legt der pU weitere Subgruppenanalysen vor, diese waren in der Studie MONARCH präspezifiziert.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sarilumab herangezogen.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sarilumab herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sarilumab herangezogen.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU verweist auf die Evidenzstufe Ib der von ihm zur Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie MONARCH, auf das aus seiner Sicht niedrigere Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für alle Endpunkte. Zudem hebt er die Patientenrelevanz der von ihm dargestellten Endpunkte hervor.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MONARCH gefolgt. Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Patientenrelevanz nicht für alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte und nicht für alle Operationalisierungen belegt (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3). Darüber hinaus liegt für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.8.2.4.2), sodass für diese Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Da die beobachteten Effekte ausschließlich bei Endpunkten mäßiger Ergebnissicherheit vorlagen, kann auch in der Gesamtaussage maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU bezieht seine Ausführungen in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) auf die Studie MONARCH, die zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 2 (Fragestellung 2 und 3 gemäß pU) herangezogen wurde.

Fragestellungen 1 und 3

Für Fragestellungen 1 und 3 (entspricht Fragestellung 1 und 4 gemäß pU) gibt der pU den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für diese Fragestellungen hatte der pU jeweils keine relevante Studie identifiziert. Der Einschätzung des pU wird gefolgt (siehe Abschnitte 2.4 und 2.6).

Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 (entspricht Fragestellung 2 und 3 gemäß pU) leitet der pU für eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Dies weicht von der vorliegenden Nutzenbewertung ab (siehe Abschnitt 2.5.3.2). Der Grund hierfür ist, dass der pU das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig bewertet hat. Zudem wurden in der vorliegenden Bewertung andere Endpunkte bzw. Operationalisierungen herangezogen. Dies hat auf das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch keine Auswirkungen.

Für MTX-geeignete Patientinnen und Patienten gibt der pU den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

Des Weiteren führt der pU aus, dass das Ausmaß der Effekte sofern möglich, anhand von Responderanalysen bestimmt wurde. Dies weicht von der vorliegenden Nutzenbewertung ab (siehe Abschnitt 2.8.2.4.3), da die vom pU post hoc gewählten Responsekriterien für mehrere Endpunkte als nicht valide eingeschätzt wurden und in diesen Fällen die Auswertungen über

die mittleren Änderungen seit Studienbeginn herangezogen werden. Der pU beschreibt zudem, dass es sich bei den Patienten in der Studie MONARCH um Patienten mit einer schweren rheumatoiden Arthritis und einer hohen Krankheitsaktivität handelt und deshalb alle Endpunkte der Kategorie Morbidität als schwerwiegende Symptome eingeschätzt werden. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.5.3.1), einzelne Endpunkte der Kategorie Morbidität werden als nicht schwerwiegende Symptome der Erkrankung eingeschätzt.

Der pU führt aus, dass für die Patienten der Studie MONARCH das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität das vorrangige Therapieziel darstellt, da ein Großteil der Patienten den Zustand der Remission nicht mehr erreichen kann. Der pU macht jedoch keine konkreten Angaben darüber, für wie viele Patientinnen und Patienten in seiner Studie Remission kein Therapieziel mehr darstellt (siehe Abschnitt 2.5.3.2).

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sarilumab eingesetzt.

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sarilumab herangezogen.

2.8.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.8.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die rheumatoide Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Sarilumab [29]. Sarilumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Im Laufe des Verfahrens hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Daraus ergeben sich für die Zielpopulation nun folgende 3 Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1).
- bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2).
- Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3).

Die Fragestellung 2 umfasst gemäß der Bestimmung des G-BA sowohl Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen oder diese nicht vertragen haben als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Für die vom G-BA neu festgelegte Fragestellung 2 hat der pU 2 Patientenpopulationen (a und b) ausgewiesen. Die Berechnung der Populationen a und b wird in Abschnitt 3.1.3 beschrieben und schließlich für die Ermittlung der GKV-Patienten in Fragestellung 2 addiert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Es besteht laut pU für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis, die auf ein oder mehrere bDMARDs unzureichend ansprechen und die aufgrund einer MTX-Unverträglichkeit eine bDMARD-Monotherapie benötigen, ein hoher Bedarf an neuen und gut verträglichen Therapieoptionen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnungen ermittelt der pU die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland. Ausgehend von 68 467 766 Erwachsenen im Jahr 2015 [30] ermittelt er einen Anteil von 86,6 % GKV-versicherter Erwachsener auf Basis der Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes [30], der Auswertungen des Bundesversicherungsamtes [31] und der GKV-Statistik KM1/13 des Bundesministeriums für Gesundheit [32].

Der pU leitet für die Fragestellungen 1 bis 3 in mehreren Schritten die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis ab.

Die Herleitung beruht dabei hauptsächlich auf den Ergebnissen einer von ihm beauftragten Krankenkassendatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig [33]. Die Analyse der Kassendaten basiert auf der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig und umfasst erwachsene Versicherte, die mindestens 2 ambulante Diagnosen der Gruppen M05 und M06 gemäß ICD-10-Klassifikation in verschiedenen Quartalen des Beobachtungsjahres 2014 erhielten. Die Quartale der Diagnosestellung mussten nicht aneinandergrenzen. Alternativ musste eine stationäre Diagnose der Gruppen M05 und M06 gemäß ICD-10-Klassifikation vorliegen. Zusätzlich zu den Diagnosen musste eine Verschreibung eines cDMARDs oder bDMARDs vorliegen [33]. Aus einer Grundgesamtheit von 2 673 814 erwachsenen Versicherten im Jahr 2014 innerhalb der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig wiesen 14 923 Versicherte eine Diagnose auf und wurden mit DMARDs behandelt. Aus der Grundgesamtheit erfüllten 11 871 Versicherte die genannten Einschlusskriterien für die Analyse und waren zusätzlich mindestens 3 Jahre durchgängig vollversichert [33].

Schritt 1: Behandelte Erwachsene GKV-Patienten mit rheumatoider Arthritis

Der pU hat über eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen zur Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis und einer zusätzlichen orientierenden Literaturrecherche mehrere Publikationen identifiziert und gleicht diese mit den Ergebnissen der Kassendatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig [33] ab. Er bildet eine Prävalenzspanne von 0,56 % [33] bis 0,81 % [34] für behandelte Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Untergrenze der Prävalenzspanne entnimmt er der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig [33]. Die Obergrenze leitet er aus einer Querschnittsstudie aller erwachsenen BARMER GEK-Versicherten aus dem Jahr 2016 ab [34].

Auf Basis des Ausgangswertes errechnet der pU eine Anzahl von 332 072 bis 480 319 behandelter GKV-Patienten mit rheumatoider Arthritis. Für die weiteren Rechenschritte zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation setzt er ausschließlich die Untergrenze der Behandelten an.

Schritt 2: Erwachsene GKV-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis

Aus der Stichprobe der 11 871 Versicherten ermittelt der pU einen Anteil von insgesamt 48,4 % der Patientinnen und Patienten (n = 5742) [33] mit cDMARD-Behandlung und mindestens einem Therapiewechsel oder mit bDMARD-Therapie. Seines Erachtens handelt es sich hierbei um die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine mittelschwere oder schwere aktive rheumatoide Arthritis aufweisen. Der pU ermittelt anhand des Anteils von 48,4 % der 332 072 Erwachsenen GKV-Patienten eine Anzahl von 160 723 GKV-Patienten in der Zielpopulation mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis.

Schritt 3: Anteile der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis mit mindestens einem Therapiewechsel

Anhand der Daten in der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig bildet der pU ausgehend von 5742 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis 3 Anteilswerte. Für die Fragestellungen 1 und 2 (Patientenpopulation a) ermittelt er einen Anteil von 62,3 % (n = 3579) der Patientinnen und Patienten, die von einem cDMARD auf ein anderes cDMARD oder die von genau 1 cDMARD auf ein bDMARD wechselten.

Für Fragestellung 2 (Patientenpopulation b) entnimmt der pU den Daten der Gesundheitsforen Leipzig zusätzlich, dass 21,2 % (n = 1217) der Patientinnen und Patienten einen Wechsel nach Einnahme von 2 oder mehr cDMARDs auf ein bDMARD verzeichneten.

Für Fragestellung 3 weist er einen Anteil von 16,5 % (n = 946) der Patientinnen und Patienten aus, die mindestens einmal von einem bDMARD auf ein anderes bDMARD wechselten.

Schritt 4: Anteile der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis mit beziehungsweise ohne Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren

Der pU definiert die ungünstigen Prognosefaktoren über das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Parameter: hohe Krankheitsaktivität (DAS28 > 5,1), Gelenkerosionen und / oder Rheumafaktor / Antikörper gegen citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA)-Positivität.

Laut pU sind die Krankenkassenabrechnungsdaten der Gesundheitsforen Leipzig nicht dazu geeignet, die Anzahl der Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 (Patientenpopulation a) separat auszuweisen, da die Daten keine Unterscheidung über das Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren erlauben. Den Anteil dieser Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ermittelt der pU aus einer Studie von Albrecht et

al. aus dem Jahr 2017 [35], u. a. basierend auf dem Biologika-Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie). Er errechnet einen Anteil von 76,2 % mit ungünstigen Prognosefaktoren.

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten für die Fragestellungen 1 und 2 (Patientenpopulation a) zu ermitteln, kombiniert der pU den Anteil von 62,3 % aus der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig [33] aus Schritt 3 mit dem Anteil von 76,2 % aus der Studie von Albrecht et al. aus dem Jahr 2017 [35] für das Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren. Auf diese Weise ermittelt er einen Anteil von 47,5 % der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen (Fragestellung 2, Patientenpopulation a). Im Umkehrschluss ermittelt er einen Anteil von 14,8 % der Patientinnen und Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD ansprachen (Fragestellung 1).

Schritt 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Insgesamt weist der pU 160 723 GKV-Patienten in der Zielpopulation mit einer Spanne von 144 700 bis 176 800 aus. Die Spanne bestimmt er für die GKV- Zielpopulation sowie für die 3 Fragestellungen mit $\pm 10\%$ ohne diese zu begründen. Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, die mit einem cDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen) berechnet der pU 23 787 (21 400 bis 26 200) GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Patientenpopulation a und b, zusammengefasst in der Fragestellung 2 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist), ergeben sich nach eigenen Berechnungen in der Summe 110 416 GKV-Patienten (99 400 bis 121 500) in der Zielpopulation (Patientenpopulation a 76 343 (68 700 bis 84 000); Patientenpopulation b 34 073 (30 700 bis 37 500)). Für die Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen) ermittelt der pU 26 519 (23 900 bis 29 200) GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar.

Der pU entnimmt einen Großteil seiner Werte zur Errechnung der Zielpopulation aus der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig [33]. Der pU grenzt im 2. Schritt die Basispopulation auf die mit DMARDs Behandelten mit mindestens einem Therapiewechsel ein (48,4 %). Der Anteil dieser Patientinnen und Patienten, die auf das erste cDMARD unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1 und 2, Patientenpopulation a) liegt laut pU bei 62,3 % [33]. Daraus ergeben sich insgesamt 30,15 % aller behandelten Patientinnen und Patienten, die auf das erste cDMARD unzureichend angesprochen haben. Dieser Wert ist nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Jedoch sind das methodische Vorgehen sowie vom pU getroffene Annahmen teilweise nicht nachvollziehbar. Es bestehen zudem Unklarheiten und Unsicherheiten bei den verwendeten Quellen.

- Der pU diskutiert die Limitationen einer solchen Routinedatenanalyse [33] und vergleicht beispielsweise die Angaben zur Prävalenz der behandelten Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis mit den aus dem Morbi-RSA [36] abgeleiteten Zahlen. Das Einschlusskriterium der stationären Diagnose der Gruppen M05 (seropositive chronische Polyarthritits) und M06 (sonstige chronische Polyarthritits) gemäß ICD-10-Klassifikation kann Fehldokumentationen bzw. -klassifikationen enthalten, da die M06 Diagnose unspezifischer ist als die M05 Diagnose. In der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig wurden zum Beispiel 90 % der Patienten über die Diagnose M06 erkannt [33]. Es ist daher insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen.
- Der pU geht von einer Prävalenz der behandelten Erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland mit rheumatoider Arthritis von 0,56 % aus. Die von ihm ausgewiesene Obergrenze von 0,81 % verwendet er in seinen Berechnungen für die Zielpopulation nicht. Im Vergleich zu anderen Dossiers im Anwendungsgebiet liegt die Prävalenzspanne in einer plausiblen Größenordnung.
- Der pU errechnet im Schritt 4 einen Anteil von 76,2 % der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (Fragestellung 2, Patientenpopulation a) bzw. im Umkehrschluss einen Anteil ohne ungünstige Prognosefaktoren von 23,8 %. Das rechnerische Vorgehen des pU ist überwiegend nachvollziehbar. Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass die Patientinnen und Patienten mit leichter rheumatoider Arthritis in der Studie von Albrecht et al. aus dem Jahr 2017 [35], assoziiert durch $DAS28 < 3,2$ nicht aus der Grundpopulation der Patientengruppe, die das 1. cDMARD-Versagen aufweisen, herausgerechnet werden. Weitere Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass für den Parameter Krankheitsaktivität aus den in Schritt 4 beschriebenen Parametern für das Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren lediglich der DAS28-Score verwendet worden ist. Weitere Parameter für die Krankheitsaktivität können gemäß G-BA geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein und die Erythrozytensedimentationsrate sein. Außerdem wurden in die Analyse der Gesundheitsforen Leipzig einbezogene Patientinnen und Patienten von Haus- oder Fachärzten behandelt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren aus dem RABBIT-Register stammt von ausschließlich durch Rheumatologen betreuten Patientinnen und Patienten. Die Übertragbarkeit des Anteils an Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren aus dem RABBIT-Register auf die Daten in der Analyse der Gesundheitsforen Leipzig ist deshalb mit Unsicherheit behaftet. Es ist daher davon auszugehen, dass der Anteil mit ungünstigen Prognosefaktoren insgesamt leicht überschätzt ist und im Umkehrschluss der Anteil ohne ungünstige Prognosefaktoren leicht unterschätzt ist. Schließlich ist darauf hinzuweisen,

dass die aktualisierten EULAR-Empfehlungen aus dem Jahr 2016 [8] die ungünstigen Prognosefaktoren um das Versagen von 2 vorherigen cDMARD-Therapien ergänzen.

- Der pU verwendet bei der Angabe der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Spanne von $\pm 10\%$ um die vorhandene Unsicherheit zu berücksichtigen. Der Grund für die Auswahl der Größe der Spanne geht aus seinen Ausführungen nicht hervor.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU ausgewiesene Obergrenze der Spanne ($\pm 10\%$) ist leicht unterschätzt, da der pU die Obergrenze des Anteils der behandelten Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (0,81 %) nicht berücksichtigt. Insgesamt würde die Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten der einzelnen Anteile und Quellen zu einer besseren Abschätzung der Anzahl der GKV-Patienten führen. Die Anzahl der GKV-Patienten in den unterschiedlichen Fragestellungen ist aufgrund der beschriebenen Mängel unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet in den nächsten 5 Jahren für Deutschland keine wesentlichen Änderungen der Inzidenz. Er weist darauf hin, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit schweren rheumatischen Verläufen durch die Möglichkeit einer zunehmend früheren Diagnosestellung und die Verfügbarkeit neuer Therapiestrategien in Zukunft weiter gesenkt werden kann. Die Auswirkungen dessen auf die Größe der Zielpopulation von Sarilumab sind seines Erachtens jedoch nicht abschätzbar.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

In der Nutzenbewertung werden für die Fragestellung 2 Patientengruppen mit unterschiedlichem Zusatznutzen in Abhängigkeit der MTX-Verträglichkeit der Patientinnen und Patienten identifiziert. Für Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit wird der Zusatznutzen weiter unterschieden nach Patientengruppe mit potenziellem Therapieziel Remission und nach Patientengruppe, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist. Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 mit MTX-Intoleranz.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Im Laufe des Verfahrens hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Daraus ergeben sich für die Zielpopulation nun folgende 3 Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1): alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie,
- bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2): bDMARDs in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit,
- Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3): Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patientinnen und Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Demzufolge werden die Angaben des pU zu den Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bewertet:

- Fragestellung 1: MTX, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Chloroquin (jeweils als Monotherapie)
- Fragestellung 2: Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab und Abatacept (jeweils als Monotherapie)
- Fragestellung 3: Adalimumab, Etanercept, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Golimumab, Abatacept und Rituximab (jeweils als Monotherapie)

Der pU weist bei Sarilumab, bei bDMARDs und cDMARDs, die für Kombinationstherapien mit MTX geeignet sind, die Kosten für die Kombinationstherapien mit MTX nicht in Summe aus, da sich seines Erachtens die Kosten von MTX für die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht unterscheiden. Golimumab, Abatacept und Rituximab sind laut Fachinformation ausschließlich in Kombination mit MTX einzunehmen [37-39].

Darüber hinaus stellt der pU für Fragestellung 1 die Kosten von Ciclosporin und Azathioprin dar.

Für die Behandlung mit MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt er die Kosten für die Darreichungsform der Fertigspritzen an. Tabletten stellen die wirtschaftlichere Darreichungsform dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [29,37-48]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie der chronischen Erkrankung rheumatoide Arthritis aus und gibt die Behandlungsdauer für alle Arzneimittel mit einem Jahr an.

Für Chloroquin sollte gemäß Fachinformation eine kumulative Gesamtdosis von 50 g nicht überschritten werden, da höhere Gesamtdosen zu einer Schädigung der Retina führen können [41]. Unter Berücksichtigung einer täglichen Dosierung von 250 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 155 mg Chloroquin) ergibt sich eine maximale Behandlungsdauer von 322 Tagen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [29,38,40-48].

Für Sulfasalazin setzt der pU einen Verbrauch von 2-mal täglich 2 bis 4 Filmtabletten an. Gemäß Fachinformation kann die Tagesdosis lediglich auf 3-mal täglich 2 Filmtabletten erhöht werden, wenn die Patientinnen und Patienten nach 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie ansprechen [44].

Für den Verbrauch von Adalimumab gibt der pU eine Spanne von 40 mg alle 2 Wochen bis zu 40 mg wöchentlich an. Seines Erachtens können gemäß Fachinformation einige Patientinnen und Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, auch von einer Dosis von 40 mg wöchentlich profitieren [46].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sarilumab entsprechen dem Stand der Lauer Taxe vom 15.08.2017, der erstmaligen Listung.

Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2017 wieder.

Für die Festbeträge von Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt. Dadurch ergibt sich eine leichte Überschätzung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Für Tocilizumab führt der pU Kosten für die intravenöse und die subkutane Anwendung auf. Die Verwendung der subkutanen Form ist wirtschaftlicher. Im Folgenden wird daher ausschließlich die wirtschaftlichere Form bewertet.

Für Rituximab führt der pU Kosten für 2 Präparate im Anwendungsgebiet auf. Die Verwendung des wirtschaftlicheren Präparats wird im Folgenden ausschließlich bewertet.

Der pU führt die Kosten von Etanercept 3 Präparate im Anwendungsgebiet auf. Die Verwendung der beiden kostengleichen wirtschaftlicheren Präparate wird im Folgenden ausschließlich bewertet.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Sarilumab, MTX, Leflunomid und Sulfasalazin keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Die gemäß Fachinformation von Sarilumab, MTX, Leflunomid und Sulfasalazin empfohlenen regelmäßigen Kontrollen der Leberenzyme und weiterer Laborparameter [29,40,42,44] berücksichtigt er nicht, da diese seines Erachtens zu den regelhaften Labor- und Honorarleistungen gehören.

Der pU führt für die Wirkstoffe Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol, Tocilizumab, Abatacept und Rituximab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß Fachinformationen [37-39,43,46-48] einmalig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten wie beispielsweise die Untersuchung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion.

Die Fachinformationen von Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol und Abatacept empfehlen außerdem regelmäßige Hautuntersuchungen [37,39,43,46,47]. Die damit verbundenen Kosten berücksichtigt der pU nicht.

Die Fachinformation von Rituximab sieht vor jeder Anwendung eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum (z. B. Paracetamol), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) und Methylprednisolon vor [38]. Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen eine orale Verabreichung von Paracetamol, eine intravenöse Verabreichung von Diphenhydramin und eine intravenösen Verabreichung von Methylprednisolon [49-51]. Der pU setzt Kosten für eine intravenöse Verabreichung von Diphenhydramin an. Die orale Verabreichung von Diphenhydramin ist wirtschaftlicher.

Der pU vernachlässigt für Rituximab die Kosten der praxisklinischen Betreuung, die bei allen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln anfällt. Er setzt für Rituximab einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Sarilumab mit 19 797,09 € pro Patientin und Patient. Die Angaben entsprechend den Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Sarilumab sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 22 dargestellt. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol, Abatacept, Etanercept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie MTX stellen Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform dar. Unter Berücksichtigung dieser ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Jahr, als vom pU ausgewiesen.

Unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts für Leflunomid und Hydroxychloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr.

Die Obergrenze des pU für Sulfasalazin stellt eine Überschätzung dar, da der pU hierfür eine zu hohe Dosierung ansetzt. Zudem berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für Sulfasalazin.

Für Chloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr unter Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen kumulativen Gesamtdosis.

Für Tocilizumab ergeben sich bei Berücksichtigung des Präparats mit der wirtschaftlicheren Darreichungsform in der Größenordnung plausible Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht aufgrund verschiedener Einflussfaktoren wie beispielsweise den weiteren Therapieoptionen im Markt keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Sarilumab. Er geht jedoch davon aus, dass die Patientinnen und Patienten, die mit einem cDMARD vorbehandelt sind und keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen (Fragestellung 1) im Regelfall nicht mit Sarilumab, sondern mit einem weiteren cDMARD behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU ausgewiesene Obergrenze der Spanne ($\pm 10\%$) ist leicht unterschätzt, da der pU die Obergrenze des Anteils der behandelten Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (0,81 %) nicht berücksichtigt.

Insgesamt würde die Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten der einzelnen Anteile und Quellen zu einer besseren Abschätzung der Anzahl der GKV-Patienten führen. Die Anzahl der GKV-Patienten in den unterschiedlichen Fragestellungen ist aufgrund der beschriebenen Mängel unsicher.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Sarilumab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol, Abatacept, Etanercept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel. Der pU weist bei Sarilumab, bei bDMARDs und cDMARDs, die für Kombinationstherapien mit MTX geeignet sind, die Kosten für die Kombinationstherapien mit MTX nicht in Summe aus, da sich seines Erachtens die Kosten von MTX für die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht unterscheiden.

Für die Therapie mit MTX als zweckmäßige Vergleichstherapie stellen Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform dar. Unter Berücksichtigung der Darreichungsform der Tabletten ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient pro Jahr.

Unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts für Leflunomid und Hydroxychloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr.

Die Obergrenze des pU für Sulfasalazin stellt eine Überschätzung dar, da der pU hierfür eine zu hohe Dosierung ansetzt. Zudem berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für Sulfasalazin.

Für Chloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr bei Berücksichtigung der von der Fachinformation angegebenen kumulativen Gesamtdosis.

Für Tocilizumab ergeben sich bei Berücksichtigung des Präparats mit der wirtschaftlicheren Darreichungsform in der Größenordnung plausible Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sarilumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Sarilumab kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Sarilumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 DMARD (klassische DMARDs ^c , inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist ^d	bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit	<p>MTX-geeignete Patientinnen und Patienten: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
3	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Sarilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: ungünstige Prognosefaktoren wie z. B.: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

c: im Bericht als cDMARD bezeichnet

d: Hiervon sind sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes DMARD; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes DMARD; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Sarilumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf 1 oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:	160 723 (144 700–176 800)	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in Bezug auf die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die vom pU ausgewiesene Obergrenze der Spanne ($\pm 10\%$) ist leicht unterschätzt, da der pU die Obergrenze des Anteils der behandelten Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (0,81 %) nicht berücksichtigt. Die Anzahl der GKV-Patienten in den unterschiedlichen Fragestellungen ist aufgrund der beschriebenen Mängel unsicher.
	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^c ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	23 787 (21 400–26 200)	
	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2), davon:	110 416 ^d (99 400–121 500)	
	MTX-geeignete Patientinnen und Patienten	63 489 ^e (57 200–69 800)	
	Patientinnen und Patienten mit MTX-Unverträglichkeit, davon:	46 927 ^e (42 200–51 700)	
	Patientinnen und Patienten mit potenziellem Therapieziel Remission	keine Angabe ^f	
	Patientinnen und Patienten, für die eine Remission kein Therapieziel mehr ist	keine Angabe ^f	
Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	26 519 (23 900–29 200)		

a: Angaben des pU. Der pU gibt die Unsicherheit durch eine Spanne von $\pm 10\%$ in Klammern an.

b: ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen

c: im Bericht als cDMARD bezeichnet

d: Es handelt sich um die Addition von 2 Patientenpopulationen aus Modul 3 A des Dossiers: Patientinnen und Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen oder diese nicht vertragen haben und Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

e: Eigene Berechnung basierend auf den Angaben im Modul 3 A des Dossiers.

f: Es liegen im Dossier keine Angaben zu den Patientenanteilen in diesen Patientengruppen vor.

bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: konventionelles Basistherapeutikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Sarilumab	Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^b vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ^c ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)	19 797,09 ^d	Der pU weist bei Sarilumab, bei bDMARDs und cDMARDs, die für Kombinationstherapien mit MTX geeignet sind, die Kosten für die Kombinationstherapien mit MTX nicht in Summe aus, da sich seines Erachtens die Kosten von MTX für die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht unterscheiden. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Sarilumab sind in der Größenordnung plausibel. Für die Therapie mit MTX stellen Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform dar. Unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts für Leflunomid und Hydroxychloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr. Die Obergrenze für Sulfasalazin stellt eine Überschätzung dar, da der pU hierfür eine zu hohe Dosierung ansetzt. Zudem berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für Sulfasalazin. Für Chloroquin ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten pro Patientin und Patient und Jahr bei Berücksichtigung der von der Fachinformation angegebenen kumulativen Gesamtdosis. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
MTX		514,50–1150,33 ^d	
Leflunomid		858,74–1488,07 ^d	
Sulfasalazin		370,50–741,00 ^d	
Hydroxychloroquin		474,42	
Chloroquin		359,73	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Sarilumab	bDMARD-naive Patientinnen und Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist (Fragestellung 2)	19 797,09 ^d	Der pU weist bei Sarilumab, bei bDMARDs und cDMARDs, die für Kombinationstherapien mit MTX geeignet sind, die Kosten für die Kombinationstherapien mit MTX nicht in Summe aus, da sich seines Erachtens die Kosten von MTX für die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht unterscheiden. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Sarilumab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol, Abatacept, Tocilizumab, Etanercept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Etanercept		17 417,61 ^f	
Adalimumab		21 503,51–42 884,61	
Golimumab		20 151,53	
Certolizumab-Pegol		18 966,56	
Tocilizumab		21 487,50 ^e	
Abatacept		18 150,05	
Sarilumab	Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 3)	19 797,09 ^d	Der pU weist bei Sarilumab, bei bDMARDs und cDMARDs, die für Kombinationstherapien mit MTX geeignet sind, die Kosten für die Kombinationstherapien mit MTX nicht in Summe aus, da sich seines Erachtens die Kosten von MTX für die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht unterscheiden. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Sarilumab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol, Abatacept, Tocilizumab, Etanercept und Rituximab sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Rituximab sind plausibel.
Etanercept		17 417,61 ^f	
Adalimumab		21 503,51–42 884,61	
Golimumab		20 151,53	
Certolizumab-Pegol		18 966,56	
Rituximab		12 573,55–12 589,68 ^g	
Tocilizumab		21 487,50 ^e	
Abatacept	18 150,05		

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU. Der pU verzichtet auf die Darstellung der möglichen Kombinationstherapien mit MTX. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
- b: ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen
- c: im Bericht als cDMARD bezeichnet
- d: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten.
- e: Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten der subkutanen Darreichungsform von Tocilizumab. Der pU hat darüber hinaus die Kosten der intravenösen Darreichungsform in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.
- f: Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten des wirtschaftlichsten Präparats von Etanercept. Der pU hat darüber hinaus Kosten für weitere wirkstoffgleiche Präparate in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.
- g: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe des wirtschaftlichsten Präparats von Rituximab. Der pU hat darüber hinaus Kosten von weiteren wirkstoffgleichen Präparaten in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.
- bDMARD: biotechnologisch hergestelltes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; cDMARD: klassisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DAS: Disease Activity Score; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

„Die Behandlung mit Sarilumab sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Alle Patienten, die mit Sarilumab behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten. Der Patientenpass sollte folgende Kernaussagen enthalten:

- *Einen Warnhinweis für alle Ärzte, die den Patienten behandeln, auch in Notfallsituationen, dass der Patient Sarilumab anwendet.*
- *Die Behandlung mit Sarilumab kann das Risiko für schwere Infektionen, Neutropenie und intestinale Perforation erhöhen.*
- *Patienten sind über Anzeichen oder Symptome, die auf eine schwere Infektion oder gastrointestinale Perforation hindeuten können, aufzuklären, um unmittelbar bei Auftreten einen Arzt aufzusuchen.*
- *Kontaktdaten des Sarilumab verordnenden Arztes.*

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion. Zur Kontrolle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie sowie von erhöhten Leberenzymwerten wird eine Dosisreduktion von 200 mg einmal alle 2 Wochen auf 150 mg einmal alle 2 Wochen empfohlen (Details zur Dosisanpassung siehe Modul 3 A , Abschnitt 3.4.1). Bei Patienten, bei denen eine schwere Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sarilumab so lange auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle gebracht wurde.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie aktive, schwere Infektionen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind während der Behandlung mit Sarilumab engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen. Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, dürfen Sarilumab nicht erhalten.

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion oder eine opportunistische Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Sarilumab auszusetzen. Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung mit Sarilumab eine Infektion auftritt, ist umgehend eine umfassende für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchzuführen,

eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten und der Patient engmaschig zu überwachen.

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einer erhöhten Häufigkeit einer verringerten Neutrophilenzahl einher. Die Abnahme der Neutrophilenzahl war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden. Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $2 \times 10^9/l$, wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die absolute Neutrophilenzahl auf unter $0,5 \times 10^9/l$ fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden. Die Neutrophilenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden.

In klinischen Studien war die Behandlung mit Sarilumab mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl verbunden. Die Abnahme der Thrombozytenzahl ging nicht mit Blutungsereignissen einher. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $150 \times 10^3/\mu l$ wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die Thrombozytenzahl auf unter $50 \times 10^3/\mu l$ fällt, muss die Behandlung mit Sarilumab beendet werden. Die Thrombozytenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden.

Die Behandlung mit Sarilumab ging mit einem vermehrten Auftreten erhöhter Transaminasenwerte einher. In klinischen Studien waren diese Erhöhungen nur vorübergehend und führten zu keinen klinisch nachweisbaren Leberschädigungen. Bei Patienten mit erhöhten Werten von Transaminasen, ALT oder AST über $1,5 \times ULN$, wird die Einleitung der Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer ALT-Erhöhung auf über $5 \times ULN$ muss die Behandlung mit Sarilumab abgesetzt werden. Die ALT- und AST-Werte sollten 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend alle 3 Monate überwacht werden. Weitere Leberfunktionstests wie beispielsweise auf Bilirubin sind in Erwägung zu ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Die Behandlung mit Sarilumab war mit erhöhten Lipidparametern wie beispielsweise LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und/oder Triglyzeriden verbunden. Die Lipidparameter sollten etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Sarilumab und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden.

Bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung der Leber oder einer Beeinträchtigung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Sarilumab nicht empfohlen. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Sarilumab Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von Sarilumab und Lebendimpfstoffen sowie attenuierten Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: 2017-B-204-z (bezugnehmend zu 2017-08-15-D-299 bzw. 2016-B-101); Sarilumab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen; konsentierter Antwort UA Arzneimittel des G-BA am 26. Septemebr 2017. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/305/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
6. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023-2038.
7. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 2005; 60(7): 1571-1582.
8. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960–977.
9. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
10. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J et al. Validation of the 28-joint disease activity score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 954-960.

11. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 3-15.
12. Aletaha D, Smolen J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5 Suppl 39): S100-S108.
13. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 573-586.
14. Fransen J, Van Riel PL. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5 Suppl 39): S93-S99.
15. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology: preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6): 727-735.
16. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity: thresholds applicable in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(9): 1691-1696.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Baricitinib (rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-14 [online]. 29.06.2017 [Zugriff: 05.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 521). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-14_Baricitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: health assessment questionnaire disability index (HAQ), modified health assessment questionnaire (MHAQ), multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ), health assessment questionnaire II (HAQ-II), improved health assessment questionnaire (Improved HAQ), and rheumatoid arthritis quality of life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(Suppl 11): S4-S13.
19. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements: an illustration in rheumatology. *Arch Intern Med* 1993; 153(11): 1337-1342.
20. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol* 1993; 20(3): 557-560.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tofacitinib (rheumatoide Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-18 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 525). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-18_Tofacitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

22. 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): 811-819.
23. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36(5): 551-559.
24. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
25. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(12): 1783-1789.
26. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(7): 1478-1487.
27. Dougados M, Brault Y, Logeart I, van der Heijde D, Gossec L, Kvien T. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Res Ther* 2012; 14(3): R129.
28. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 935-942.
29. Sanofi-Aventis Deutschland. Kevzara 200 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011) [online]. 2017 [Zugriff: 23.02.2017]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=45840504&p_sprache=D.
31. Bundesversicherungsamt. GKV-Altersausgabeprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen: 1996-2015 [online]. 24.11.2016 [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.
32. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2015; Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 [online]. 16.03.2016 [Zugriff: 12.10.2016]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf.

33. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie und Versorgungssituation der rheumatoiden Arthritis. 2016.
34. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten: regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. Z Rheumatol 2016; 75(8): 819-827.
35. Albrecht K, Richter A, Meissner Y, Huscher D, Baganz L, Thiele K et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Z Rheumatol 2017; 76(5): 434-442.
36. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2015 [online]. [Zugriff: 18.01.2017]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
37. MSD Sharp & Dohme. Simponi 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Mundipharma. Truxima 500 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA 125 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 25.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Hexal. Methotrexat HEXAL Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Bayer Vital. Resochin Tabletten 250 mg: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. 1 A Pharma. Leflunomid 1A Pharma: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. U. C. B. Pharma. Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Pfizer. Azulfidine RA: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Sanofi-Aventis Deutschland. Quensyl: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. AbbVie. Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Biogen Samsung Bioepis. Benepali 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Benepali 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

48. Roche Pharma. RoActemra s.c: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. STADAPharm. Paracetamol STADA 500 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Hevert-Arzneimittel. Diphenhydramin-Hevert Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. acis Arzneimittel. Methylprednisolon acis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sarilumab N = 87	Adalimumab N = 82
MONARCH		
Gesamtrate UE	58 (66,7)	56 (68,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (28,7)	23 (28,0)
Bronchitis	5 (5,7)	6 (7,3)
Nasopharyngitis	4 (4,6)	6 (7,3)
Harnwegsinfektion	3 (3,4)	3 (3,7)
Infektion der oberen Atemwege	2 (2,3)	3 (3,7)
Pharyngitis	1 (1,1)	2 (2,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (17,2)	2 (2,4)
Neutropenie	14 (16,1)	1 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,1)	4 (4,9)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,3)	2 (2,4)
Depression	2 (2,3)	0 (0)
Schlaflosigkeit	0 (0)	2 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (3,4)	9 (11,0)
Kopfschmerz	1 (1,1)	5 (6,1)
Augenerkrankungen	3 (3,4)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	2 (2,4)
Herzerkrankungen	4 (4,6)	3 (3,7)
Vorhofflimmern	2 (2,3)	0 (0)
Palpitationen	1 (1,1)	2 (2,4)
Gefäßerkrankungen	5 (5,7)	3 (3,7)
Hypertonie	3 (3,4)	2 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,1)	2 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (10,3)	11 (13,4)
Diarrhoe	2 (2,3)	3 (3,7)
Uebelkeit	2 (2,3)	0 (0)
Abdominalschmerz	0 (0)	4 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (4,6)	7 (8,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sarilumab N = 87	Adalimumab N = 82
MONARCH		
Gesamtrate UE	58 (66,7)	56 (68,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (8,0)	11 (13,4)
Arthralgie	4 (4,6)	2 (2,4)
Schmerz in einer Extremität	2 (2,3)	0 (0)
Rueckenschmerzen	1 (1,1)	2 (2,4)
rheumatoide Arthritis	0 (0)	2 (2,4)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0)	2 (2,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (10,3)	9 (11,0)
Erythem an der Injektionsstelle	4 (4,6)	3 (3,7)
Injektionsstelle juckend	2 (2,3)	0 (0)
Periphere Schwellung	2 (2,3)	0 (0)
Untersuchungen	8 (9,2)	5 (6,1)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (4,6)	3 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (8,0)	10 (12,2)
unabsichtliche Ueberdosierung	4 (4,6)	6 (7,3)
Sturz	0 (0)	3 (3,7)
a: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sarilumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie) (Teilpopulation der Fragestellung 2)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sarilumab N = 87	Adalimumab N = 82
MONARCH		
Gesamtrate SUE	4 (4,6)	5 (6,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,3)	0 (0)
a: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jaqueline	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	ja	ja / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?